Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Universität Tübingen

STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN ZUM CITRAT-CYCLUS NACH LORAZEPAMPRAEMEDIKATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Sonja Feller
aus Friedrichshafen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0031

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Universität Tübingen

STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN ZUM CITRAT-CYCLUS NACH LORAZEPAMPRAEMEDIKATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Sonja Feller
aus Friedrichshafen

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Schorer

M e i n e n E l t e r n

gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	01
1.1	SEDATIVA (SPEZIELL BENZODIAZEPINE) IN DER PRAEMEDIKATION	01
1.2	SONDERSTELLUNG DES LORAZEPAMS IN BEZUG AUF:	06
1.2.1	Anxiolyse	06
1.2.2	Sedativ-hypnotische Wirkung	06
1.2.3	Amnesie	09
2.	PROBLEMSTELLUNG	13
3.	LORAZEPAM UND INTERMEDIÄR- INSBESONDERE KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL	14
3.1	INTERMEDIÄRSTOFFWECHSEL	14
3.1.1	Allgemeines	14
3.1.2	Glycolyse	18
3.1.3	Stellung des Acetyl-CoA	20
3.1.4	Tricarbonsäurecyclus	21
3.2	LORAZEPAM UND FLUNITRAZEPAM	26
3.2.1	Pharmakokinetik	26
3.2.2	Beeinflussung des Stoffwechsels	29
3.2.3	Beeinflussung vitaler Funktionen	37
3.2.3.1	Kardiovaskuläre Wirkung	38
3.2.3.2	Atmung	40
3.2.4	Beeinflussung der Organe	43
3.2.4.1	Zentralnervensystem	43
3.2.4.2	Übrige Organe	46
3.2.5	Interaktion mit anderen Pharmaka	47
4.	MATERIAL UND METHODIK	51
4.1	UNTERSUCHUNGSMATERIAL	51
4.1.1	Patientengut	51
4.1.2	Blutentnahme und Vorbereitung der Blutproben	51
4.1.3	Verarbeitung und Faktorenberechnung	52

4.2	KLINISCH-CHEMISCHE BESTIMMUNGSMETHODEN	54
4.2.1	Bestimmung der Pyruvatkinase	54
4.2.2	Enzymatische Bestimmung von Citrat	56
4.2.3	Enzymatische Bestimmung von Isocitrat	58
4.2.4	Bestimmung der Isocitratdehydrogenase	59
4.2.5	Bestimmung des Haemoglobins und des Haematokrits	61
4.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	62
5.	ERGEBNISSE	63
5.1	KONZENTRATIONEN BZW. AKTIVITÄTEN VOR UND NACH INTRAVENÖSER INJEKTION VON 1 mg LORAZEPAM	64
5.2	TABELLARISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER PROFILANALYSE	70
5.3	GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER PROFILANALYSE	73
5.4	STATISTISCHE BEURTEILUNG	85
6.	DISKUSSION	86
6.1	METHODIK	86
6.2	ERGEBNISSE	88
7.	ZUSAMMENFASSUNG	93
8.	LITERATURVERZEICHNIS	94

1. EINLEITUNG

1.1 SEDATIVA (SPEZIELL BENZODIAZEPINE) IN DER PRAEMEDIKATION

Jedes Anästhesieverfahren sollte spätestens mit der Praemedikation beginnen. Vorangestellt ist im Normalfall eine Praemedikationsvisite, die in der Regel den ersten Schritt zur persönlichen Kontaktaufnahme mit dem Patienten darstellt und neben der körperlichen Untersuchung eine medikamentöse Verordnung für den Vorabend und die Praemedikation am Operationstag einschließt (EYRICH 1979). In Abhängigkeit vom geplanten Anästhesieverfahren, operativen Eingriff, Vorerkrankungen und aktuellem Zustand des Patienten ist die Praemedikation individuell zu gestalten, wobei jedoch immer eine ausreichend sedierende, analgesierende und bis auf wenige Ausnahmen vagolytische Wirkung erzielt werden sollte. Ziel einer adäquaten Vorbereitung ist, den Patienten in eine möglichst gute Ausgangslage zu versetzen, d.h. die folgende Narkose und den operativen Eingriff so sicher und angenehm wie möglich zu gestalten, und die durch Narkose und Operation zwangsläufig auftretenden Streßsituationen weitgehendst zu vermeiden.

Im wesentlichen sind folgende Forderungen zu stellen (FELDMAN 1963, MUTSCHLER 1972, STOLZ und JUNGER 1972, LANDAUER 1980):

- Sedierung ist wichtig, um den Patienten einerseits praeoperativ vor den unbekannten, oft ängstigenden Ereignissen im Operationsbereich abzuschirmen, andererseits intraoperativ Narkotika einzusparen durch Drosselung der metabolischen Stoffwechselraten und Potenzierung von Anästhetika.
- Analgesie kann notwendig sein, um eine ausreichende Basisanalgesie für den operativen Eingriff zu schaffen, was sich in einer schonenderen Narkose und geringerem Narkotikaverbrauch bemerkbar macht. Andererseits müssen zum Teil die durch die Erkrankung bedingten Schmerzen gelindert werden; und nicht zuletzt wird häufig das Legen einer Infusionskanüle oder spezielle Lagerungen auf dem Operationstisch als unangenehm schmerzhaft empfunden.

- Vagale Reflexdämpfung zur Minderung der im Verlauf fast aller Anästhesieverfahren auftretenden Vagusstimulierung und vegetativen Reflexübererregbarkeit.
- Anterograde Amnesie ist wünschenswert, um Erinnerungen an unangenehme Ereignisse zu verhindern.
- Antihistamin-Effekt, um die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks herabzusetzen.
- Möglichkeit der parenteralen und rektalen Applikation eines Medikamentes, um die praeoperative Nahrungskarenz einhalten zu können. Im Idealfall sollte der Patient in einem oberflächlichen Dämmerschlaf, jederzeit erweckbar und mit herabgesetzter Schmerzschwelle im Operationsbereich erscheinen.

Ein wesentlicher Gesichtspunkt für die Eignung eines Medikamentes zur Praemedikation sind die durch die medikamentösen Maßnahmen bedingten unerwünschten Nebenwirkungen:

- Atemdepressive Wirkung (z.B. abnehmende Alveolarventilation und Erhöhung des endexspiratorischen pCO_2 durch Opiate, was sich insbesondere bei alten Patienten mit Erkrankungen der Atemwege auswirkt).
- Totraumvergrößerung durch Atropin und Scopolamin, infolge einer anticholinergen relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Bronchialbaumes (SMITH 1967).
- Herz- und kreislaufdepressive Wirkung (insbesondere bei Barbituraten)
- Postoperative Übelkeit und Erbrechen mit der Gefahr einer Aspiration besonders bei kleineren Eingriffen, die in Spontanatmung oder mit Maskennarkose durchgeführt werden können.
- Medikamentöse Interaktionen, da viele Patienten bereits praeoperativ unter dem Einfluß mehrerer Medikamente stehen. Dies kann zu einer gegenseitigen Beeinflussung der Pharmakokinetik führen, indem durch Enzyminduktion oder -hemmung die Abbauvorgänge und Eliminationswege blockiert oder beschleunigt werden können.

Bisher gibt es noch kein Medikament, das alle Forderungen, die an eine ideale Praemedikation gestellt werden, erfüllen könnte,

sodaß man in Abhängigkeit vom individuellen Patienten unter verschiedenen Möglichkeiten zu wählen hat und durch Kombination hochpotenter, oft sehr spezifisch wirkender Pharmaka die Erfüllung der gestellten Anforderungen am ehesten gewährleistet.

Zur Sedierung stehen dem Anästhesisten heute eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung: Hypnotika (barbiturathaltig oder barbituratfrei), narkotisch wirksame Opiate, und nicht zuletzt die große Gruppe der Psychopharmaka. Diese kann man grundlegend und umfassend einteilen in (FORTH 1975, SPOERRI 1975):

- Psycholeptika, die auf das ZNS sedierend und teilweise auch euphorisierend wirken.
- Psychoanaleptika, die erregende, stimulierende und stimmungsaufhellende Wirkung haben.
- Psychodysleptika, die halluzinogen und psychotisch wirksam werden.

Die Gruppe der Psycholeptika wiederum gliedert sich auf in:

a) solche älterer Art (Sedativa, Hypnotika, Narkotika)
b) Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone)
c) Tranquilizer oder Ataraktika

Unter pharmakologischem Gesichtspunkt betrachtet gibt es zwei Arten von Tranquilizern: einerseits die mittlerweile stark in den Hintergrund getretenen Glykogenderivate (Vertreter: Meprobamat) und auf der anderen Seite die Gruppe der Benzodiazepin-Derivate (LEUBE 1971).
HEINRICH (1976) findet den in der angelsächsischen Literatur verbreiteten Begriff Tranquilizer irreführend, da einerseits unter "major tranquilizer" die bei uns als Neuroleptika geläufigen Substanzen bezeichnet werden, während andererseits die eigentlichen Ataraktika als "minor tranquilizer" verstanden werden.
Die wichtigsten Vertreter der Ataraktika sind die Benzodiazepine (SCHULTE 1975). Ataraxia (griechisch: Seelenruhe) soll zum Ausdruck bringen, daß diese Substanzen in therapeutischen

Dosen (also ohne hypnotische oder narkotische Effekte) zu einem Zustand seelischer Ausgeglichenheit, Entspanntheit und Gleichmütigkeit führen (HARING 1968, ZENGLEIN 1977).
Vom neurologischen Standpunkt aus betrachtet sollte ein Tranquilizer die Wahrnehmungsschwelle für Sinnesreize unbeeinflußt lassen, jedoch die - besonders unter Streßbedingungen - jeweils unterschiedliche Schwelle, bei der ein Reiz die Adäquanz überschreitet und demzufolge als unangenehm oder schmerzhaft empfunden werden kann, heraufsetzen (APPEL 1971).

Diese Fähigkeit der Benzodiazepine, eine anxiolytische Wirkung herbeizuführen, insbesondere unter Streßbedingungen, machen sie zu einem idealen Medikament für die Praemedikation, da sie bei entsprechend niedriger Dosierung eine Beruhigung herbeiführen, ohne gleichzeitig eine merkbare hypnotische Wirkung auszulösen und damit die Kooperativität des Patienten kaum beeinflussen (DUNDEE 1970a).

Alle bisher bekannten Benzodiazepine haben diese ataraktische Grundwirkung und unterscheiden sich hierin von den sonst in der Praemedikation gebräuchlichen Pharmaka wie:
- den Phenothiazinen, die häufig zu motorischer Unruhe und Angstzuständen führen.
- den Barbituraten, die bei Schmerzzuständen ebenfalls Unruhezustände auslösen und deren Grenze zwischen Sedierung und bereits anästhesiologischer Wirkung gering ist (HARING 1968).
- den Opiaten, insbesondere der sehr gebräuchlichen Kombination von Fentanyl mit Droperidol (Thalamonal^{R}), deren Fentanylwirkung bei Narkoseeinleitung bereits abgeklungen ist und die darüberhinaus die Angst und Sorge vor dem geplanten Eingriff unvollständig oder fast gar nicht beeinflussen soll (NEMES 1979).

Die ersten Versuche, Wirkstoffe der Benzodiazepin-Gruppe in der Anästhesie einzusetzen, liegen bereits viele Jahre zurück. Von den damals bekannten Derivaten schien das Diazepam (Valium^{R}) infolge seiner sedierenden, neurovegetativ stabilisierenden und muskelrelaxierenden Eigenschaften am geeignetsten. Über

seine Anwendung in der Praemedikation wurde erstmals in Frankreich von THURIES u. PONCET (1964) und von DU CAILAR (1964) und im angelsächsischem Raum von RANDALL (1961) und TORNETTA (1965) berichtet. Diazepam wurde zum populärsten Mittel der folgenden Jahre und Gegenstand zahlloser Untersuchungen (19, 23, 44, 45, 73, 90, 111). Es wurde zusätzlich oder alleine zur Praemedikation eingesetzt, vorwiegend, um den Verbrauch an weiteren Narkotika einzuschränken (HUGUENARD 1964, STEEN 1969, KURKA 1974). Darüber hinaus fand es durch seine zusätzlich noch antikonvulsive Wirkung Anwendung als Hilfsmittel bei rückenmarksnahen Peridural- und Kaudalanästhesien (HUGUENARD 1964). Da Diazepam wie alle übrigen Benzodiazepine keine analgetische Wirkung zeigt (HASLET 1968) und daher von begrenztem Wert ist, wenn eine analgetische Praemedikation erforderlich wird, wurde die Kombination von Diazepam mit Pethidin untersucht (CORMIER 1966, DUNDEE 1970b). Durch Zugabe von Diazepam konnte sowohl die Wirksamkeit des Analgetikums verbessert als auch die Rate der Nebenwirkungen (insbesondere prae- und postoperative Übelkeit oder Erbrechen) gesenkt werden.

1.2 SONDERSTELLUNG DES LORAZEPAMS IN BEZUG AUF ANXIOLYSE, SEDATIV-HYPNOTISCHE WIRKUNG, AMNESIE

Die ersten Berichte über die klinische Anwendung von Lorazepam, einem neuen Vertreter der 1,4-Benzodiazepin-Gruppe, in der Anästhesie als Praemedikationsmittel für die Narkose- und Operationsvorbehandlung stammen aus den frühen 70er Jahren (8, 18, 57, 119, 123, 127, 156, 158, 166, 167). Lorazepam zeigt hierbei klassische Wirkungsqualitäten dieser Medikamentengruppe (zentraldämpfender, anxiolytischer, antikonvulsiver und zentral muskelrelaxierender Effekt), doch weist es ein besonderes Wirkungsprofil auf, das es aus der Reihe der Vergleichspräparate hervorhebt. Insbesondere der ausgeprägte anxiolytische Effekt (LEUBE 1971) und die amnestische Wirkung bei höherer Dosierung (APPEL 1971) geben dem Präparat eine Sonderstellung, die gerade für die Praemedikation ausgenutzt werden kann.

1.2.1 Anxiolyse

Untersuchungen von MEUSERT (1971) zeigten, daß Lorazepam in bezug auf seine anxiolytische Potenz höher einzustufen ist als alle anderen Benzodiazepine. Vergleiche mit dem Diazepam ergaben eine 5-10fach stärkere anxiolytische Wirkung (COLLARD 1971, HEDGES u. TURNER 1971, STEIN 1971, WILSON u. ELLIS 1973). Diese Berichte stehen im Widerspruch zu Untersuchungen von PAYMASTER (1973), der den Effekt von Diazepam und Lorazepam als gleichwertig beurteilt.

1.2.2. Sedativ-hypnotische Wirkung

Nach Untersuchungen von LEUBE u. HÖFFKES (1971) beruht der schlafanstoßende Effekt von Lorazepam primär auf Anxiolyse und Sedierung, nicht auf hypnotischer Basis. In höherer Dosierung besitzt es jedoch nach einer Latenz von ungefähr 30

30 Minuten durchaus hypnotische Eigenschaften (COMER 1973, VERSCHRAEGEN 1974 a+b).

Lorazepam wird als Schlafmittel am Operationsvorabend in bezug auf Schlaftiefe, Aufwachphasen und Schlafdauer signifikant besser bewertet als Pentobarbital (POWELL 1973). WILSON (1973), HEISTERKAMP (1975), CONNOR (1976) und ALENIEWSKI (1977), die Lorazepam mit Pentobarbital und Phenobarbital verglichen, stimmen mit diesem Ergebnis überein und berichten darüberhinaus von einer großen therapeutischen Breite und dem häufigeren Auftreten von anterograder Amnesie nach Lorazepam.
Untersuchungen von GALE (1970), der Lorazepam gegenüber Pantopon anwandte, zeigten übereinstimmend mit den Ergebnissen von WILSON (1973a) und TURNER (1973), daß Lorazepam eine vergleichbare Sedierung herbeiführt, zusätzlich häufig von einer Amnesie begleitet wird und letztlich viel seltener Übelkeit oder Erbrechen auslöst.

Vergleiche von Lorazepam mit anderen Benzodiazepinabkömmlingen wurden von mehreren Autoren durchgeführt.
HARRY u. RICHARDS (1972), PAYMASTER (1973) und CREMONESI(1974) berichteten, daß 2 mg Lorazepam in bezug auf sedierende und schlafinduzierende Wirkung 10 mg Diazepam ebenbürtig sind. TAUB (1976) und DUNDEE (1979) bestätigen dies und weisen darauf hin, daß Unterschiede im Zeitverlauf von Diazepam und Lorazepam bestehen: Die sedative Wirkung tritt nach Diazepam schneller ein (5 Minuten Latenz nach einer Dosis von 10 mg) als nach Lorazepam (bis zu 30 Minuten Latenz), dafür scheint der sedierende Effekt von Lorazepam wesentlich länger (3-4fach länger, in der Regel 5-8 Stunden dauernd) anzuhalten als nach äquivalenten Diazepamdosen.
Auch HEIPERTZ (1978), der Lorazepam im Gegensatz zu Flunitrazepam untersuchte, ist der Ansicht, daß der Wirkeintritt von Lorazepam verzögert ist, die Sedierung dafür aber lange anhält und zudem öfters von anterograder Amnesie begleitet wird. Im Gegensatz hierzu setzt die Wirkung des Flunitrazepams sehr schnell ein, bei nur befriedigender Sedierung und

nur kurzdauernder Amnesie.

Da die oft unvorhersehbare Länge einiger chirurgischer Eingriffe Probleme in bezug auf zeitgerechte Praemedikation aufwirft, indem es zu Verschiebungen im Operationsablauf kommt und dadurch die optimalen Bedingungen der Praemedikation bis zum Einleitungsbeginn der Narkose oft schon vorbei sind, kann die oben erwähnte protrahierte Wirkung von Lorazepam wünschenswert sein. Andererseits sollte Lorazepam nur dann routinemäßig in der Operationsvorbereitung eingesetzt werden, wenn schnelles Erwachen nicht erforderlich ist (DUNDEE 1977), und wenn es früh genug gegeben werden kann (TAUB 1976, HEIPERTZ 1978). Da auch bei intravenöser Applikation mit einem stark verzögerten Wirkeintritt zu rechnen ist (DUNDEE 1977 fand eine mittlere Latenz von 40 Minuten nach Gabe von 4 mg i.v.), erscheint dieses Präparat als Einleitungsnarkotikum indiskutabel. Verstärkt wird diese Aussage durch Berichte von VERSCHRAEGEN (1974b), der trotz hoher Dosen (bis zu 13 mg) die Patienten meist nicht zum Einschlafen bringen konnte und im Bereich dieser hohen Dosen häufig starke postoperative Agitiertheit bei den Patienten beobachten konnte. Inwieweit dabei die für das Diazepam zutreffende Feststellung, daß eine Korrelation von Amnesie und Sedierung mit der Geschwindigkeit des Anwachsens der Serumkonzentration nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe besteht (KORTILLA u. LINNOILA 1975), auch für das Lorazepam zutrifft, konnte bisher nicht geklärt werden.

Die Antwort des ZNS auf Lorazepam scheint dosisabhängig zu sein (ELLIOTT 1971, POWELL 1973, VONTIN 1978). Während niedrige Dosen (1-3 mg) nur zu einem vorwiegend anxiolytischen Effekt führen (COLLARD 1971, NORRIS 1971), haben mittlere Dosen (5 mg) bereits eine schlafinduzierende und amnestische Wirkung (ELLIOTT 1971), und in hohen Dosen kann sogar ein Zustand erreicht werden, der dem Stadium I des Narkoseschemas entspricht (COMER 1973). KNAPP (1974) und VERSCHRAEGEN (1974) meinen mit 0,06 mg/kg KG (0,03 mg/lb KG) Lorazepam

die optimale Dosis für die Praemedikation gefunden zu haben, denn oberhalb dieser Dosierung kommt es zu keiner proportionalen Zunahme der Amnesie und Sedierung, sondern im Gegenteil eher zu Unruhezuständen.

Zuletzt wären noch die Untersuchungen mit Lorazepam als Hilfsmittel bei Regionalanästhesien (MAGBAGBEOLA 1974, TAUB 1976) oder bei endoskopischen Eingriffen (LEUBE u. HÖFFKES 1971, BADER 1973) erwähnenswert. Sie alle sahen den Vorzug von Lorazepam darin, daß der Patient zwar schläfrig erschien und, sobald er ungestört blieb auch prompt einschlief, daß er andererseits immer leicht aufweckbar blieb, und auf Aufforderung zu kooperativem Handeln fähig und immer im Besitz aller Reflexe blieb.

1.2.3 Amnesie

Es besteht schon seit jeher reges Interesse an Drogen, die Amnesie erzeugen können. Bisher konnte durch Pharmaka nur eine anterograde Amnesie hervorgerufen werden (50, 53, 123). Die retrograde Amnesie als zweite Form des Erinnerungsverlustes scheint bisher nur bei cerebraler Ischämie oder Hypoxie aufzutreten.
Die Erinnerungsstörungen bei amnestischen Episoden beruhen wahrscheinlich auf einer Blockade von neuronalen Reproduktionsvorgängen. KUGLER (1978) meint, daß die Übernahme gespeicherter Wahrnehmungen aus dem Immediatgedächtnis in das Kurzzeitgedächtnis und damit eine weitere Speicherung im Langzeitgedächtnis gestört wird. Die Ursache dieser gestörten Gedächtnisbildung könnte durch eine veränderte Produktion von Proteinen in den Neuronen bedingt sein, die ihrerseits durch medikamentenbedingte Änderung des neuronalen Stoffwechsels verursacht wird.

Schematische Darstellung der Gedächtnisbildung

extrinsisch	A s s o z i a t i o n e n		
	(Impulsfolge)	(Membranpotential)	(Bestandspotential)
	Immediatgedächtnis	Kurzzeitgedächtnis	Langzeitgedächtnis
	(Transmitter)	(RNS - DNS)	(Proteine)
intrinsisch	R e p r o d u k t i o n e n		

Tab. 1: Schematische Darstellung der Gedächtnisbildung aus: KUGLER et al. (97), S. 60

Amnesie für Ereignisse in der prae-, intra- und postoperativen Phase ist mit ausschlaggebend für die Eignung eines Medikamentes zur Praemedikation; dies kann aber durch viele gebräuchliche Medikamente in normaler Dosierung nicht erreicht werden (DUNDEE u. LILBURN 1977).
Über das Auftreten von Amnesie nach Pharmaka, die üblicherweise zur Narkosevorbereitung verwendet werden, gibt es bereits eine Reihe wichtiger Arbeiten (50, 94, 123, 124). Bisher konnten aber nur bestimmte Benzodiazepine und das Scopolamin eine befriedigende anterograde Amnesie auslösen (LAMBRECHTS 1961, GRUBER 1968).

CHERKIN (1971) nimmt an, daß diese Medikamente in der Lage sind, selektiv jene Hirnabschnitte zu unterdrücken, die für Registrierung und Konsolidierung von Erinnerungsprozessen zuständig sind. Da die einschläfernde Wirkung und das Auftreten von Amnesie nicht exakt übereinstimmen und auch nicht unmittelbar voneinander abhängig zu sein scheinen (DUNDEE u. McGOWAN 1979), glaubt PANDIT (1976), daß der zur Abschwächung von Erinnerungskonsolidierungsprozessen führende Effekt nicht unbedingt mit den übrigen Wirkungen auf andere Hirnabschnitte, die ihrerseits zur Sedierung führen, zusammenhängt. Diese Annahme kann durch die Beobachtung verstärkt werden, daß,

falls Patienten sich an Ereignisse erinnern können, dann insbesondere an Schmerz und Geräusche, obwohl der Schmerz eine der ersten Modalitäten ist, die durch eine Narkose ausgeschaltet wird (ARTRUSIO 1955).

Die Annahme von COMER (1973), daß die Amnesie nach bestimmten Benzodiazepinderivaten dosisabhängig sei, konnte von mehreren Autoren bestätigt werden. Auch VONTIN (1976) und HEIPERTZ (1978) berichteten, daß Ausmaß, Dauer und Geschwindigkeit des Eintretens davon abhängen, wieviel Flunitrazepam verabreicht wird. Gleiches gilt auch für das Lorazepam, wie PANDIT (1976) feststellen konnte. So fand er bei einer Verdoppelung der Dosis (von 2 mg auf 4 mg bei intravenöser Applikation) eine Zunahme der Häufigkeit des Auftretens von anfangs 50 % auf später 70 - 80 %, eine Verkürzung der Latenz von ursprünglich 30 Minuten auf 15 Minuten und letztlich eine Verlängerung der Wirkdauer von 30 Minuten auf 5 Stunden. Demgegenüber stehen Berichte von BLITT (1976), der keinerlei Relation von Plasmaspiegel und Erinnerungsvermögen feststellen konnte.

Darüberhinaus weisen Berichte von CLARKE (1970) und DUNDEE (1970b) darauf hin, daß das Vorkommen von Amnesie nach Diazepam auch von der Applikationsweise abhängig ist. In Übereinstimmung mit Untersuchungen von DUNDEE (1972) kommt es unter Diazepam nur dann zu einer zuverlässigen Amnesie, wenn es intravenös verabreicht wird. Ähnliche Voraussetzungen fand DUNDEE (1977) auch für das Lorazepam, als er nach oraler Anwendung überhaupt keine, nach intramuskulärer Applikation eine nur geringe, und letztlich nur bei intravenöser Verabreichung eine zuverlässige und ausreichende Amnesie feststellen konnte. Verstärkt wird diese Behauptung durch die Gegenüberstellung der Ergebnisse von zwei weiteren Autoren. So beobachtete HEWITT (1978), der Lorazepam in einer Dosis von 4 mg intramuskulär verabreichte, in nur 64 % der Fälle eine 4 - 8 Stunden andauernde Amnesie, während PANDIT (1971) nach 4 mg Lorazepam intravenös eine Steigerung der Inzidenz auf 80 % feststellen konnte.

Insgesamt zeigte sich jedoch, daß Lorazepam in der Lage ist, eine stärkere und längerdauernde Amnesie zu erzeugen, wenn es als Medikament in der Prämedikation eingesetzt wurde (WILSON 1973a u. b, KNAPP 1974, HEISTERKAMP 1975, FRAZER 1976, CORMACK 1977, GALOON 1977). Die dafür erforderliche optimale Dosis scheint bei 0,06 mg/kg KG (0,03 mg/lb KG) zu liegen (KNAPP 1974). DUNDEE (1977) bestätigt dies mit seiner Angabe von 4 mg für einen 60 kg schweren Patienten. Oberhalb dieser Dosierung steigt zwar die Inzidenz für eine tiefe anterograde Amnesie, aber es treten zusätzlich Zustände mit starker Desorientierung und Agitiertheit auf (HEISTERKAMP 1977), die über Stunden andauern können.

Vergleiche von Lorazepam mit zwei anderen Benzodiazepinen: dem Flunitrazepam (HEIPERTZ u. VONTIN 1978) und dem Diazepam (CLARKE 1970, DUNDEE 1972, WILSON 1973a) ergaben, daß sowohl Diazepam wie auch Flunitrazepam weniger häufig und nur kurzfristig zu Amnesie führen.

Das häufige Auftreten von Amnesie und auch die protrahierte Wirkung von Lorazepam sollten zu einer kritischen Betrachtungsweise führen, insbesondere bei ambulanten Eingriffen oder bei unzureichender postoperativer Betreuung (KALMAR 1975, BLITT 1976, CONNOR 1976, DUNDEE u. LILBURN 1977).

2. PROBLEMSTELLUNG

Gegenstand dieser Arbeit war, im Rahmen einer Stoffwechseluntersuchung unter Berücksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels festzustellen, inwiefern das neue Benzodiazepinderivat Lorazepam als Ataraktikum für die Praemedikation geeignet ist, und ob es sich darin von anderen Benzodiazepinen, insbesondere Flunitrazepam, unterscheidet.

Zur Klärung dieser Fragen wurden in einer Versuchsreihe die Pyruvatkinaseaktivität sowie Enzymaktivitäten und Substratkonzentrationen des Citratcyclus im Venenblut von Patienten bestimmt, die eine intravenöse Lorazepampraemedikation in einer Dosierung von 4 mg erhielten.

3. LORAZEPAM UND INTERMEDIÄR- INSBESONDERE KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

3.1 INTERMEDIÄRSTOFFWECHSEL

3.1.1 Allgemeines

Der Intermediärstoffwechsel hat laut KARLSON (1972) im wesentlichen zwei Hauptfunktionen:

- einerseits das Bereitstellen der Zwischenprodukte für den Aufbau spezifischer körpereigener Substanzen
- andererseits das Bereitstellen von chemischer Energie in Form des ATP (über katabole Prozesse), um Biosynthesen, spezielle Leistungen und komplizierte Strukturen (z.B. Membranpotential) aufrechterhalten zu können.

LEHNINGER (1975) unterteilt den Intermediärstoffwechsel in:

a) Katabole Prozesse des Abbaues energiereicher Nahrungsbestandteile
b) Anabole Prozesse zur Synthese von Zellbestandteilen
c) Amphi- (= beide) bolische Stoffwechselwege, d.h. gemeinsame, sowohl dem Katabolismus als auch dem Anabolismus dienende Stoffwechselwege, deren Prototyp im Tricarbonsäurecyclus verwirklicht ist.

Eine wichtige Aufgabe des Intermediärstoffwechsels besteht darin, die verschiedenen Nahrungsstoffe in eine geeignete Form zu bringen, die einen Abbau über einen gemeinsamen Stoffwechselweg ermöglicht. Dieses Prinzip ist im Citratcyclus verwirklicht, in den die Fäden des Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels zusammenlaufen. Der Citratcyclus fungiert somit als Sammelbecken für Zwischenprodukte, die entweder an anabolen Stoffwechselsequenzen (Synthese von Aminosäuren, Fettsäuren, Purinen, Pyrimidinen, Porphyrinen, Steroiden) beteiligt sind oder andererseits dem Abbau unter Energiegewinn anheimfallen (S. Abb. 2 auf S. 25).

Die katabolen Stoffwechselwege der Hauptnahrungsstoffe der Zelle, also Kohlenhydrate, Fette und Proteine, erfolgen durch zahlreiche aufeinanderfolgende enzymatische Reaktionen, die LEHNINGER (1975) in drei Hauptstufen unterteilt (s.Abb. 1):

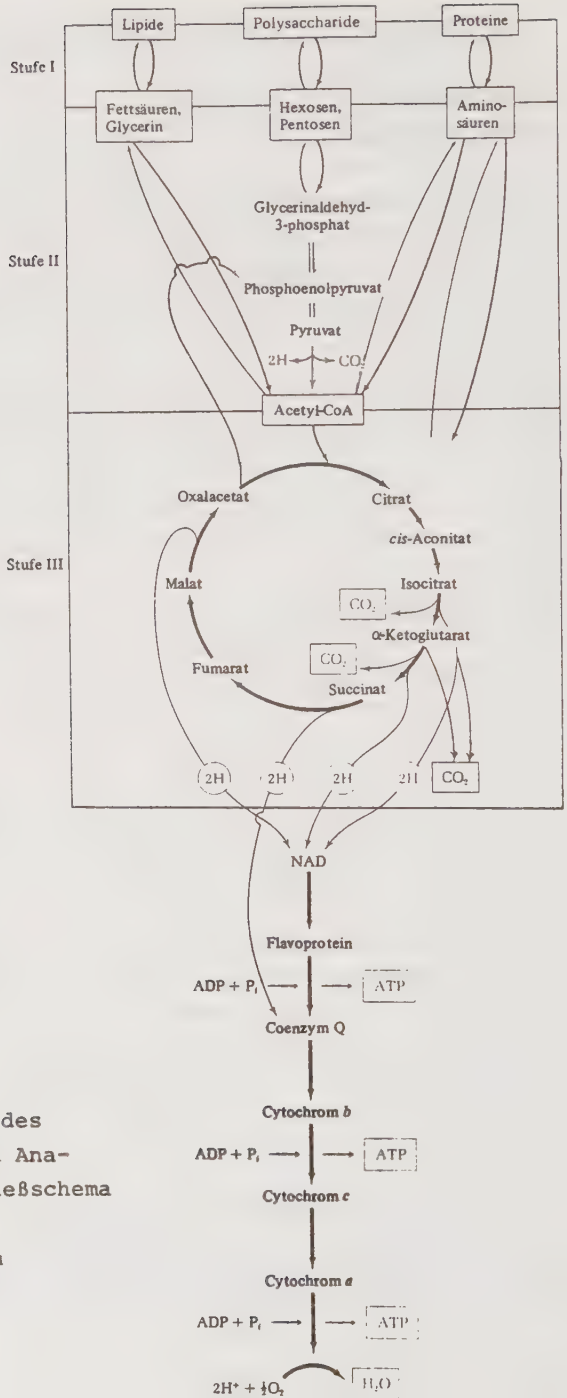

Abb. 1:
Die drei Stufen des Katabolismus und Anabolismus mit Fließschema der Atmung.
modifiziert nach LEHNINGER (104)

- Stufe 1: entspricht der Zerlegung der Makromoleküle in ihre Bausteine

- Stufe II: hier werden die verschiedenen Bausteine der Stufe I gesammelt und in weniger zahlreiche und einfachere Metaboliten umgewandelt. Sowohl die Bausteine der Polysaccharide (Hexosen, Pentosen) als auch die Bausteine der Lipide (Glycerin, Fettsäuren) münden auf ihrem Abbauweg in eine gemeinsame Schlüsselsubstanz: dem Acetyl-CoA. Aber auch der Abbau der zwanzig Aminosäuren ergibt nur wenige Endprodukte und zwar wieder einerseits Acetyl-CoA, andererseits Substrate des Citratcyclus (vorwiegend α-Ketoglutarat, Oxalacetat, Succinat, Fumarat). Man könnte also vereinfachend sagen, daß die Stufe II der Umwandlung der Bausteine in Acetyl-CoA dient. KARLSON (1972) bezeichnet das Acetyl-CoA als Knotenpunkt des Kohlenhydratstoffwechsels. Acetyl-CoA entsteht aus der oxydativen Decarboxylierung von Pyruvat, andererseits aus dem Abbau von langkettigen Fettsäuren und manchen Aminosäuren. Acetyl-CoA schleust die Bruchstücke des Intermediärstoffwechsels in den Endabbau ein, damit sie alle nach dem "Prinzip der gemeinsamen Endstrecke" verbrannt werden.

- Stufe III: entspricht dem allgemeinen Endabbau der Metaboliten, indem sie zu CO_2 und H_2O oxydiert werden. Das CO_2 stammt aus den Decarboxylierungsreaktionen im Citratcyclus, das H_2O aus den Redoxreaktionen der Atmungskette.

Aus energetischen Gründen und aus der Notwendigkeit, die Durchsatzrate der parallelen, jedoch entgegengesetzt laufenden anabolen und katabolen Stoffwechselströme getrennt regulieren zu können, verwenden auf- und abbauende Prozesse nicht durchgehend die gleichen Enzyme und erfolgen z.T. in verschiedenen Zellbereichen (getrennte Kompartimentierung).

Dadurch können diese parallel entgegengesetzten Wege gleichzeitig und voneinander unabhängig bestritten werden. Identische gemeinsame Stoffwechselstrecke bleibt aber die Stufe III, die sich auch aus diesen Gründen besonders für Stoffwechseluntersuchungen anbietet.

Die Art des Stoffwechselvorgangs innerhalb einer Zelle kann durch einen Wechsel der Umwelt verändert werden (z.B. Umschalten von aerober auf anaerobe Glycolyse bei Sauerstoffmangel). Die Geschwindigkeiten von Reaktionsmechanismen sind nicht konstant, sondern von der physiologischen Verfassung der Zelle abhängig (Geschwindigkeitsanstieg beim Übergang vom Ruhe- in den Aktivitätszustand). Die Geschwindigkeit ist von der Ferment- und Substratkonzentration abhängig, wobei normalerweise die Substratmenge den begrenzenden Faktor der Höchstgeschwindigkeit darstellt. Eine Ausnahme bilden Schrittmacherreaktionen, deren Geschwindigkeit nicht allein durch die Konzentration des Substrates bestimmt wird. Die Fermentmenge des Gewebes wird bei physiologischen Vorgängen nicht voll ausgenutzt, sodaß auch eine Erhöhung der Substrate sofort verarbeitet werden kann und damit kein Anstau von Zwischenprodukten entsteht.

Normalerweise liegen Intermediärprodukte nur in geringen steady state-Konzentrationen in der Zelle vor; jedoch unter Streß, funktionellen Störungen (z.B. Medikamenteneinfluß) kommt es zur Verschiebung der Fließgleichgewichte mit Anhäufung bestimmter Metaboliten oder zu Aktivitätsänderungen von Enzymen.

Prinzipiell ist die steady state-Konzentration eines Metaboliten durch die Resultante seiner Entstehung und seines Verbrauches bestimmt, die nicht nur von der Aktivität des jeweiligen Enzymsystems, sondern auch durch die Umsatzrate davor- und dahinterliegender Intermediärprodukte abhängt.

Eine Irritation durch Pharmaka kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen:

- die einfachste Möglichkeit besteht in der Änderung der Umsatzrate einer Enzymsequenz durch Verändern der Konzentration der jeweiligen Enzyme und Coenzyme, der intrazellulären Konzentrationen der Intermediärprodukte und des intrazellulären pH-Wertes.
- die nächsthöhere Ebene besteht in der Beeinflussung von Regulatorenzymen am Anfang einer Multienzymsequenz (physiologisches Beispiel: feed back inhibition der Citratsynthase durch ATP).
- Genetische Kontrolle der Enzymsyntheseraten durch Induktion oder Depression der für die induzierten oder gehemmten Enzyme zuständigen Gene.
- Endokrine Steuerung.

3.1.2 Glycolyse

Die Glycolyse ist eine Stoffwechselkette, die in jeder Zelle vorkommt (im Gegensatz zum Citratcyclus, denn reife Erys haben keinen vollständigen Citratcyclus mehr). Der glycolytische Abbau der Glucose bis zum Pyruvat ist Voraussetzung für den nachfolgenden oxydativen Endabbau der Kohlenhydrate im Tricarbonsäurecyclus.

LEHNINGER (1975) unterteilt die Glycolyse in zwei aufeinanderfolgende Stufen:

- Stufe I befaßt sich mit der Phosphorylierung der Glucose und Spaltung unter Bildung des C_3-Zuckers Glycerinaldehyd-3-Phosphat.
- Stufe II befaßt sich mit der Überführung von Triosephosphat in Pyruvat oder Lactat.

Bei der Glycolyse laufen dreierlei Arten chemischer Umwandlungen ab:

1. Abbau des Kohlenstoffgerüstes der Hexosen unter Bildung von Pyruvat oder Lactat als Endprodukt.
2. Phosphorylierungsschritte, d.h.: ATP-Bildung aus anorganischem Phosphat.
3. Redoxreaktionen mit dem Coenzymsystem $NAD^+/NADH$.

Umsatzbegrenzend wirken Schrittmacherreaktionen mit folgenden Schlüsselenzymen:

- Hexokinase: Glucose wird unter ATP-Verbrauch zu Glc-6-P umgewandelt. Glc-6-P, Glc-1,6-diP, 2,3-DPG, pH und Temperaturabfall hemmen dieses Enzym. Die Hexokinasereaktion leitet alle wichtigen Stoffwechselwege der Glucose ein (anaerobe Gärung, vollständige Oxydation, Überführung in Glycogen oder Fett oder Aminosäuren). Insulin kontrolliert die Hexokinase indirekt über den Glucoseeintritt in die Zellen, indem Glucose nur unter Mitwirkung von Insulin oder Thyroxin in die Zellen gelangen kann (Ausnahme: Die Leberzelle ist für Glucose frei permeabel).

- Phosphofructokinase: Dieses Enzym wird durch AMP, ADP, P und Fru-6-P aktiviert; durch ATP, Citrat und H^+-Ionen gehemmt.

- Triosephosphatdehydrogenase: Die Reaktion erfolgt in Gegenwart von ADP und P, sodaß sämtliche Vorgänge, die ADP und P entfernen oder liefern (z.B.: Atmung mit oxydativer Phosphorylierung) die Geschwindigkeit dieses Stoffwechselschrittes beeinflussen.

- Pyruvatkinase katalysiert die Hydrolyse von PEP mit Übertragung der Phosphatgruppe von PEP auf ADP. Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt durch den stark negativen ΔG-Wert ganz auf Seiten des Pyruvats und stellt damit einen unüberwindlichen thermodynamischen und kinetischen Block für die Rückreaktion dar. Eine Umkehr im Rahmen der Gluconeogenese kann somit nur über einen Umweg über das Oxalacetat (mittels Pyruvatcarboxylase) erfolgen

(MAHLER 1968, LEHNINGER 1975). Pyruvatkinase wird durch Insulin aktiviert; Katalysatoren sind Mg^{2+} und Mn^{2+}, während Ca^{2+} als kompetitiver Antagonist wirkt.

Im Endabschnitt der Glycolyse wird Pyruvat durch die Lactatdehydrogenase zu Lactat unter NADH-Verbrauch reduziert. Die Richtung dieser Reaktion ist von der Stoffwechselsituation abhängig:

- Sauerstoffangebot: NADH wird normalerweise in der Atmungskette oxydiert zu NAD. Bei anaeroben Bedingungen erfolgt damit eine Anreicherung von Reduktionsäquivalenten (NADH), sodaß vermehrt Lactat gebildet wird; zumal gleichzeitig durch das verminderte NAD-Angebot der Pyruvatabbau im Citratcyclus beeinträchtigt ist.

- Erhöhtes Angebot von Reduktionsäquivalenten im Cytoplasma (z.B.: gesteigerte Glycogenolyse und Lipolyse mit erhöhtem Abbau von FFA bei Streß). NADH kann aber nur dann in der Atmungskette regeneriert werden, wenn es ausreichend schnell durch die Mitochondrienwand transportiert wird. Die Geschwindigkeit dieses Transports ist aber limitiert, sodaß unter diesen Bedingungen ebenfalls eine gesteigerte Lactatbildung erfolgt.

3.1.3 Stellung des Acetyl-CoA

Verbindungsglied zwischen Glycolyse und Citratcyclus ist das Acetyl-CoA. Die irreversible oxydative Decarboxylierung von Pyruvat (C_3-Körper) zu Acetyl-CoA (C_2-Körper) und CO_2 durch den Multienzymkomplex: Pyruvatdehydrogenase-System stellt einen unumgänglichen Schritt dar, durch den die Kohlenhydrate in den Citratcyclus gelangen. Im übrigen möchten wir nochmals auf die Schlüsselstellung des Acetyl-CoA als Knotenpunkt des Abbaus im Gesamtstoffwechsel hinweisen. Übertrifft das Angebot an Acetyl-CoA die Kapazität des Citrat-

cyclus, so kondensieren zwei Moleküle Acetyl-CoA zu Acetacetat --> Ketogenese. Dies trifft bei einem stark erhöhten Abbau von FFA zu, indem Oxalacetat dann relativ vermindert vorliegt. Auch eine echte Oxalacetatverminderung im Rahmen der Gluconeogenese wirkt auf diese Weise ketogen. Für Glucocorticoide konnte eine direkte Hemmung des Pyruvatdehydrogenase-Systems nachgewiesen werden; sie hemmen damit den oxydativen Abbau der Kohlenhydrate. Ein wesentlicher Pyruvatanstieg kann dabei durch eine gesteigerte Gluconeogenese und eine verminderte Glycolyse vermieden werden.

Während sämtliche Glycolyseschritte im intracytoplasmatischen Raum erfolgten, laufen die Acetyl-CoA-Bildung und die folgenden enzymatischen Reaktionen des Citratcyclus im inneren Mitochondrienkompartiment ab.

3.1.4 Tricarbonsäurecyclus (Citratcyclus)

Um Kohlenhydrate in den Citratcyclus einschleusen zu können, muß das Endprodukt der Glycolyse (Pyruvat) in Acetyl-CoA (aktivierte Essigsäure) umgewandelt werden. Die dehydrierende Decarboxylierung von Pyruvat durch einen Multienzymkomplex (Pyruvatdehydrogenasekomplex) ist stark exergonisch und damit unter physiologischen Bedingungen irreversibel.

Im Tricarbonsäurecyclus werden die Acetylgruppen unter Bildung von CO_2 und Wasserstoffatomen zerlegt. Dieser Prozeß aufeinanderfolgender Reaktionen verläuft im Gegensatz zur linear ablaufenden Glycolyse cyclisch. Der Acetatabbau erfolgt durch Bindung an ein Trägermolekül (Oxalacetat), an dem die Dehydrierung stattfindet. Bei jedem Umlauf wird ein Acetylrest (C_2-Körper) durch Kondensation mit einem Molekül Oxalacetat (C_4-Körper) unter Bildung des C_6-Körpers Citrat neu in den Cyclus aufgenommen. Citrat wird unter zweimaliger CO_2-Abspaltung zu einer C_4-Verbindung (Succinat) abgebaut,

das über Fumarat und Malat zu Oxalacetat regeneriert wurde, womit ein neuer Umlauf beginnen kann.

Mit jedem Umlauf tritt formal ein Acetylrest in den Cyclus ein, während zwei Moleküle CO_2 ihn verlassen. Solange der Cyclus läuft, gibt es keinen Nettoverbrauch von Oxalacetat, d.h., ein Molekül Oxalacetat kann so die Oxydation einer unbegrenzten Zahl von Acetat-Molekülen bewirken, da Oxalacetat in jedem Durchlauf erneuert wird.

Alle Substrate des Citratcyclus haben katalytische Funktion, indem sie durch einmaligen Umlauf durch den Cyclus regeneriert werden, sodaß sie auch in minimalen Konzentrationen einen optimalen Durchsatz gewährleisten können (Ausnahme: Acetyl-CoA, das zur Initialzündung benötigt wird (MAHLER 1968, HARPER 1975).

Überschüssiges Oxalacetat (z.B. aus dem Abbau glucoplastischer Aminosäuren) kann durch die Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase in Pyruvat umgewandelt werden und über Acetyl-CoA wieder in den oxydativen Endabbau eingeschleust werden. Man kann annehmen, daß diese Vorgänge eine Aktivitätsänderung der Pyruvatkinase durch Konzentrationsänderung ihres Substrates PEP (Phosphoenolpyruvat) bewirken. Sämtliche sonstigen "Zugänge" des Tricarbonsäurecyclus (vorwiegend aus dem Proteinstoffwechsel) münden während ihres Umlaufs in Oxalacetat und werden so auf demselben Wege eliminiert.

Das Vorhandensein von Oxalacetat entscheidet, ob das Acetyl-CoA in dem Citratcyclus zu CO_2 und H_2O oxydiert wird, oder ob es zur Ketogenese (Bildung von Acetacetat aus zwei Molekülen Acetyl-CoA) kommt. Gesteuert und gespeist wird das Oxalacetat aus verschiedenen Zuflüssen, sodaß das Niveau von Oxalacetat vom Zusammenspiel vieler Reaktionen abhängt. Wesentlichste Mechanismen sind:

- Decarboxylierung von Phosphoenolpyruvat
- Transaminierung von Aspartat

- Carboxylierung von Pyruvat.
Acetyl-CoA dient dabei als positiver Modulator, indem hohe Acetyl-CoA Konzentrationen die Bildung von Oxalacetat fördern, sodaß mehr Acetyl-CoA im Citratcyclus umgesetzt werden kann.

Da die meisten Reaktionen im Cytosol ablaufen, ist ein Transport der Cytosolzwischenprodukte durch die Mitochondrienmembran notwendig. Der Austausch von Substraten des Cytoplasmas und des Mitochondriums erfolgt über Carrier und Shuttlemechanismen, die durch die Substratkonzentration und den Energiegehalt des Adenylatsystems (ATP, ADP, AMP) gesteuert werden. z.B.:
Extramitochondriales Oxalacetat kann nicht direkt transportiert werden. Es erfolgt zuerst eine Umwandlung zu Malat über die Malatdehydrogenase des Cytosols, dann wird das Malat über einen Carrier ins Innere des Mitochondriums befördert, und über eine intramitochondriale Malatdehydrogenase das ursprüngliche Oxalacetat wieder hergestellt.

Im Citratcyclus selbst wird kaum Energie gewonnen, denn der eigentliche Energieumsatz findet erst in der Atmungskette statt, die jedoch immer mit dem Tricarbonsäurecyclus verbunden ist. Hier findet ein den im Citratcyclus entstandenen Wasserstoffatomen äquivalenter Elektronentransport zum molekularen Sauerstoff statt unter Bildung von H_2O. Dieser entscheidende energieliefernde Schritt ist mit der Synthese von ATP aus ADP und P verknüpft; d.h.: die Oxydation ist zwangsläufig mit einer Phosphorylierung verknüpft, "oxydative Phosphorylierung". Dadurch verlaufen die Teilreaktionen der Atmungskette in Abhängigkeit von der ADP- und P-Zufuhr, d.h. dem Energieverbrauch.

Die Regeneration der Reduktionsäquivalente durch die oxydative Phosphorylierung beeinflußt ihrerseits die Geschwindigkeit des Substratabbaus der vorgeschalteten Reaktionen, sodaß Glycolyse und Citratcyclus nur bei intakter Atmungskette und ausreichender Sauerstoffversorgung reibungslos funktionieren können, denn nur dann wird ausreichend NAD zur Verfügung gestellt.

Die Steuerung dieser Stoffwechselprozesse erfolgt einerseits über die Bereitstellung des "Treibstoffes für den Citratcyclus", dem Acetyl-CoA, durch den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex. Eine Aktivierung dieses Multienzymkomplexes erfolgt durch ADP und Pyruvat, eine Hemmung durch Acetyl-CoA, ATP, NADH, Enzyme des Citratcyclus und bei gesteigerter Fettsäureoxydation (Hunger, Diabetes). Ein weiterer Angriffspunkt ist die Citratsynthase ("condensing enzyme"), laut BUDDECKE (1973) und LEHNINGER (1975) das umsatzbestimmende Regulatorenzym des Citratcyclus, deren Aktivität durch den Energiegehalt des intramitochondrialen Adenylatsystems bestimmt wird. So führen niedrige ATP-Konzentrationen (Energiemangel) zu einer maximalen Umsatzgeschwindigkeit im Kreisprozess, um die in der Atmungskette zur Energiegewinnung benötigten Reduktionsäquivalente liefern zu können. Bei geringem ATP-Verbrauch wird der Citratcyclus gehemmt, damit wird das Acetyl-CoA für Biosynthese (Aufbau von FFA, Cholesterin) verfügbar. KARLSON (1972) und SIEGEL (1981) betrachten hingegen die Isocitratdehydrogenase als Schrittmacherenzym. Sie benötigt ADP als allosterischen Aktivator und wird wiederum durch ATP und $NADH_2$ gehemmt. Es gibt zwei Isocitratdehydrogenasen. Die NAD-abhängige ICDH kommt nur im Mitochondrium vor und wird für den Citratcyclus benötigt. Die gleichzeitig im Cytoplasma und Mitochondrium vorkommende NADP-abhängige ICDH ist für Nebenreaktionen des Citratcyclus zuständig (Erzeugung von cytoplasmatischem Oxalacetat für den Aminosäurenstoffwechsel, Erzeugung von cytosolischen Reduktionsäquivalenten ($NADPH_2$) für hydrierende Biosynthesen).

Die Bedeutung des Citratcyclus wird auch dadurch verdeutlicht, daß es für den oxydativen Stoffwechsel kein anderes Bindeglied zwischen Substratabbau und biologischer Oxydation gibt. Neben dem Gesichtspunkt der Energiegewinnung durch den Endabbau sämtlicher Nahrungsstoffe hat der Tricarbonsäurecyclus als "Drehscheibe des Stoffwechsels" (KARLSON 1972) noch seine überragende Stellung als Lieferant der Intermediärprodukte für Biosynthesezwecke (Proteinaufbau,

Gluconeogenese, Steroide, Porphyrine). Die dabei verlustig gehenden Zwischenprodukte werden durch anapleotische Reaktionen wiederaufgefüllt, deren wichtigste die irreversible Carboxylierung von Pyruvat zu Oxalacetat durch die Pyruvatcarboxylase unter Energieverbrauch ist. Weiterhin gehen Aminosäuren in den Citratcyclus über ∝-Ketoglutarat, Fumarat und Oxalacetat ein.

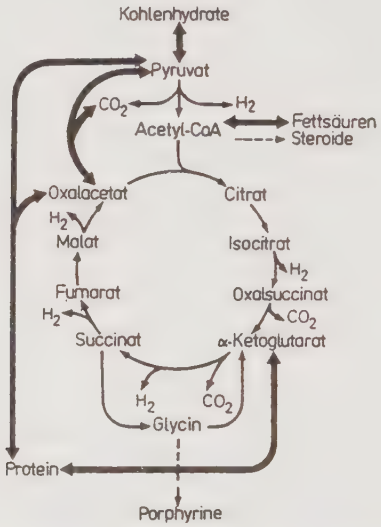

Abb. 2: Wechselbeziehungen zwischen dem Stoffwechsel der Hauptnahrungsstoffe und dem Citratcyclus.
aus: RAPOPORT (129), S. 265

Durch diese Verquickung des Tricarbonsäurecyclus als Teil des Kohlenhydratstoffwechsels mit dem Gesamtstoffwechsel werden Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel zwangsläufig Änderungen im übrigen Intermediärstoffwechsel hervorrufen und umgekehrt werden sich Veränderungen im Gesamtstoffwechsel an Veränderungen im Citratcyclus ablesen lassen.

3.2 LORAZEPAM UND FLUNITRAZEPAM

3.2.1 Pharmakokinetik

Lorazepam ist das ortho-chloro-Phenylderivat des Hauptmetaboliten von Diazepam (Oxazepam) und gehört wie dieses zu den 1,4-Benzodiazepinen (DUNDEE 1977).

LORAZEPAM

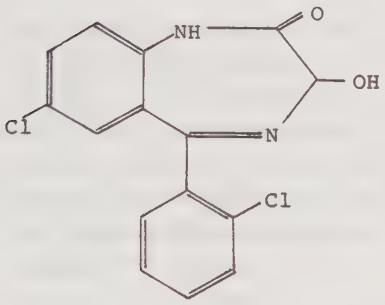

Abb.3: 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
aus: GLUCKMAN (65)

OXAZEPAM

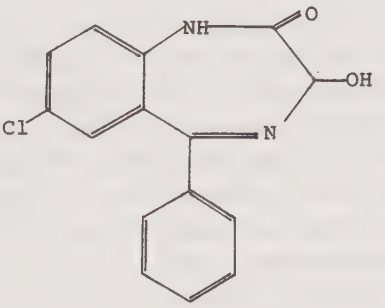

Abb. 4: 7-chloro-5-phenyl-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
aus: GLUCKMAN (65)

Lorazepam wird wie alle Benzodiazepine (außer Flurazepam) stark an Eiweiße, hauptsächlich Albumin, im Plasma gebunden. Diese Plasmaeiweißbindung spielt für die Abbaugeschwindigkeit durch die mikrosomalen Leberenzyme eine entscheidende Rolle. Durch seine ausgeprägte Lipophilie verteilt sich Lorazepam rasch in allen Geweben.

Benzodiazepine werden in der Leber verstoffwechselt, wobei oxydative Abbauwege und Konjugationsmechanismen im Vordergrund stehen. Die langsam ablaufenden oxydativen Abbauschritte (N-Dealkylierung und Hydroxylierung) führen zu pharmakologisch aktiven langwirkenden Metaboliten und werden

durch eine Vielzahl von Faktoren (Alter, Geschlecht, Leberfunktion, Gravidität) beeinflußt. Diese Abhängigkeit von endogenen und exogenen Faktoren erklärt die zum Teil großen inter- und intraindividuellen Schwankungen der klinischen Wirkung und die häufig unübersichtlichen Dosis-Plasmakonzentration-Wirkungs-Zusammenhänge der Benzodiazepine. Die Gruppe der "langwirksamen Benzodiazepine" umfaßt z.B. Diazepam, Chlordiazepoxid und Flurazepam.

Lorazepam wird dagegen durch Konjugation mit Glucuronsäure metabolisiert. Die Glucuronidierung erfolgt im Gegensatz zur Oxydation sehr rasch und führt zu pharmakologisch inaktiven wasserlöslichen Glucuroniden. Lorazepam ist damit ein "mittellang" wirksames Benzodiazepin mit einer mittleren Halbwertszeit von 10-20 Stunden (KLOTZ 1981, OCHS 1982). Neben der Biotransformation durch Glucuronidierung erscheinen in unbedeutenden Mengen noch zwei weitere Metabolite (SCHILLINGS 1971, COMER 1973).

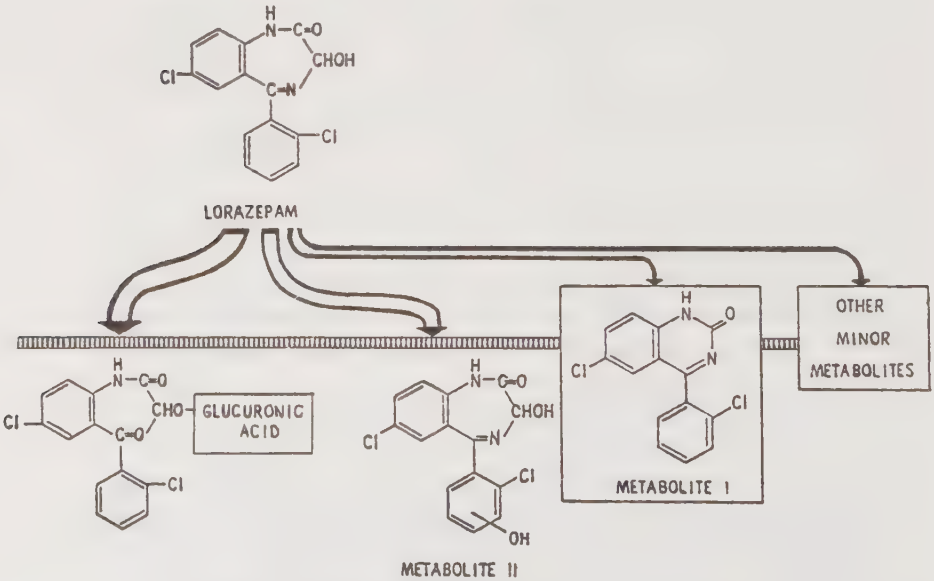

Abb. 5: Metabolismus von Lorazepam
(aus einem Prospekt der Wyeth-Pharma GmbH)

Die Elimination der Abbauprodukte erfolgt in 99 % über den Urin, der überwiegende Anteil davon als wasserlösliches, pharmakologisch inaktives Lorazepamglucuronid. Nur 1 % der verabreichten Gesamtmenge erscheint im Stuhl, bedingt durch den geringfügigen enterohepatischen Kreislauf einiger Metabolite (KNOWLES 1971). Bedeutsam ist, daß die Metabolisierung von Lorazepam im Gegensatz zu den vorher erwähnten Benzodiazepinen resistent gegenüber Alter, Leber- und Nierenfunktion ist (KLOTZ 1981, OCHS 1982).

Die akute Toxizität nach Lorazepam war im Tierversuch gering (die LD_{50} betrug nach i.m. Injektion bei Hunden 25 mg/kg KG) (OWEN 1971). Beim Menschen führt Lorazepam in üblicher Dosierung gelegentlich zu Kopfschmerz, Übelkeit und Magen-Darmbeschwerden. Bei zu hoher Dosierung kommt es infolge der muskelrelaxierenden Wirkung zu Ataxie, Auftreten von Doppelbildern, Artikulationsstörungen und Schwindel (COMER 1973, "DER ARZNEIMITTELBRIEF" 1980).

Untersuchungen des Plasmaspiegels nach den verschiedenen Applikationsmöglichkeiten ergaben folgendes COMER (1980) GREENBLATT 1976 u. 1977, DUNDEE 1979):

a) Intravenöse Injektion:
   - für freies Lorazepam: Die höchste Plasmakonzentration wird bereits nach zwei Stunden erreicht. Nach geringfügigem Abfall hält sich ein Plateau für zwei Stunden, anschließend kommt es zu einem nahezu linearen Abfall, der maximal 48 Stunden dauert.
   - für konjugiertes Lorazepam: Der Metabolit ist nach 10 Minuten nachweisbar, seine Plasmakonzentration steigt während der ersten vier Stunden laufend an, bleibt dann für acht Stunden konstant und fällt letztlich wie die freie Form linear innerhalb 12-48 Stunden ab.

b) Intramuskuläre Injektion:
   Ein Vergleich des Plasmakonzentrationsverlaufs mit der intravenösen Verabreichung ergab bis auf einen langsameren

Konzentrationsanstieg in der Initialphase keinen Unterschied.

c) Orale Applikation:
Im Vergleich zur parenteralen Injektion liegt die Plasmakonzentration um die Hälfte niedriger. Auffallenderweise kommt es nach oraler Verabreichung zu langsamerer Resorption als nach i.m. Injektion.

3.2.2 Beeinflussung des Stoffwechsels (insbesondere Kohlenhydratstoffwechsels)

Es gibt eine Vielzahl von Veröffentlichungen über den Einfluß verschiedener in der Anästhesie gebräuchlichen Medikamente auf das ZNS. Bisher konnte nicht entschieden werden, ob zentral dämpfende Pharmaka primär über Veränderungen im Metabolismus oder aber auf physikalisch-chemischem Wege oder physikalischem Wege über Beeinflussung von Membranen wirken (THEYE 1968).

Die Abnahme der neuronalen Aktivität als Haupteffekt der meisten Hypnotika und Anästhetika liegt vermutlich an einer Interferenz der Medikamente mit Synapsen im ZNS. So weisen neueste Untersuchungen (ROMMELSPACHER 1980) auf einen spezifischen Rezeptor (neuronales Bindungsprotein) für Benzodiazepine hin. Dieser Benzodiazepinrezeptor steht in enger Verbindung mit dem Rezeptor für den Neurotransmitter: γ-Aminobuttersäure (GABA) und einem Chloridkanal. KLOTZ (1981) nimmt an, daß die Wirkung der Benzodiazepine letztlich auf einer postsynaptischen Verstärkung von GABAergen inhibitorischen Effekten beruht.

Auch BACHELARD (1966) vermutet als Angriffspunkt in erster Linie den Ionentransportmechanismus entlang Membranen. Da 40 % der Energieproduktion des ZNS für derartige Ionentransporte benötigt wird, - die ihrerseits zur Aufrechterhaltung

der physiologischen cerebralen Funktionen unabdingbar sind -, und der Energiehaushalt im wesentlichen vom Glucosemetabolismus abhängig ist, kommt den Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel durch Pharmaka erhebliche Bedeutung zu (GEY 1973). Auch BUNKER (1963) erklärt den durch Anästhetika verursachten Abfall des cerebralen Sauerstoffverbrauchs primär mit einer Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel, z.B. im Sinne einer verminderten Gewebeatmung. Andererseits könnten die Veränderungen im Energiehaushalt Folge der Interferenz der Medikamente mit Synapsen sein, indem die Nutzung von ATP und damit die Oxydation entsprechend der Abnahme der neuronalen Aktivität vermindert werden (HUNTER 1956).

Letztendlich wäre noch eine dritte Möglichkeit, nämlich die einer indirekten Wirkung der Medikamente zu erwähnen (BUNKER 1963, RUTISHAUSER 1963). Veränderungen im Metabolismus könnten demzufolge durch das Vorhandensein oder Fehlen von endokrinen Reaktionen (bedeutendster Schritt: Aktivierung der Nebenniere-Hypophysen-Achse mit konsekutiver Zunahme peripherer adrenocorticaler Hormone), die normalerweise durch Trauma und Stressituationen in Gang gesetzt werden, bedingt sein.

Die durch das Warten auf die Narkose und Operation bedingte Angst und Ungewißheit führt zu einer komplexen Reaktionsfolge im Organismus. Diese "neurohumorale Antwort" und ihre Störungen im metabolischen Gleichgewicht sind bereits ausführlich untersucht worden (BUNKER 1963, ALLISON 1969, MAGBAGBEOLA 1974).

Stresserzeugende Reize aktivieren das Sympathische Nervensystem (sogenannte "schnell einsetzende Antwort") und das Hypophysen-Nebennieren-System, um eine Versorgung mit Substraten für den oxydativen Metabolismus aufrechtzuerhalten. Die Sympathikusaktivierung erzeugt einen Anstieg der Katecholamine (Noradrenalin: am postganglionären sympathischen Neuron; Adrenalin: Hormon des Nebennierenmarks), die ihrerseits ihren metabolischen Effekt nur in Anwesenheit

von Glucocorticoiden ausüben können. Katecholamine induzieren "eine Brennstoffbereitstellung für den Notfall" über eine gesteigerte periphere Insulinsekretion. Demzufolge kommt es zu einer vorübergehenden diabetogenen Stoffwechsellage mit Erhöhung des Blutzuckers, der freien Fettsäuren, des Cortisols, einer Erniedrigung des Insulinspiegels und einer verminderten Glucosetoleranz für intravenöse Glucosebelastung. Diese Reaktionen sind primär sinnvoll, um schnell metabolisierbare Substrate zur Verfügung zu haben bei einem nur begrenzten Speicher für Kohlenhydrate und im Hinblick auf die Tatsache, daß das ZNS im Gegensatz zu anderen Geweben auf die Kohlenhydrate als einzigste Energiequelle angewiesen ist. Im einzelnen kommt es über eine durch 3-5-c AMP vermittelte Aktivierung der hormonabhängigen Lipase des Fettgewebes zu einer Hydrolyse der Triglyceride zu FFA und Glycerin. Diese FFA dienen als Brennstoff für Leber, Niere, Lunge, Herz, Skelettmuskel, wo sie normalerweise zu CO_2 und H_2O oxydiert werden. Nur die Leber hat noch die Möglichkeit der Ketogenese.

Die Aktivierung des Hypophysen-Nebennieren-Systems bewirkt eine Freisetzung des Polypeptids CRF (corticotropin releasing factor) aus den Nervenendigungen des Hypothalamus, das auf dem Blutweg in den Hypophysenvorderlappen gelangt und hier eine ACTH-Sekretion auslöst. Afferente Impulse zum Hypothalamus kommen aus dem Limbischen System (Auslöser: Emotion) und vom RAS (Auslöser: Trauma, Schmerz).

Die gesteigerte ACTH-Inkretion führt zu einer Aktivierung der Nebennierenrinde mit konsekutiver Zunahme von Glucocorticoiden (Einfluß auf Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel).

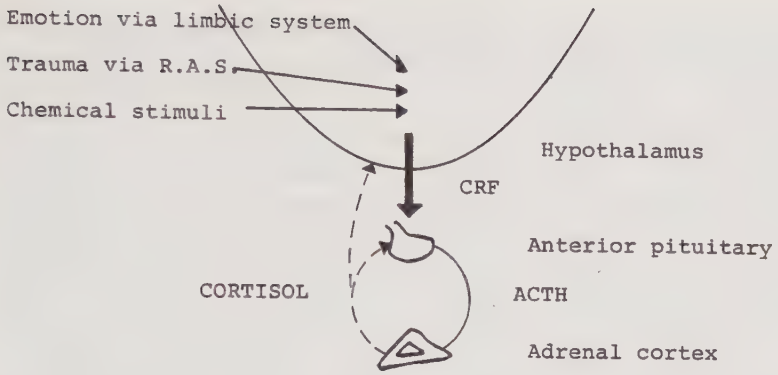

Abb. 6: Diagramatic representation of the interrelation of factors controlling ACTH secretion.
aus: VAN BRUNT (20), S. 507

Sehr hohe ACTH-Dosen verlängern lediglich die Wirkung der Nebennierensteroide,ohne eine weitere Zunahme der Glucocorticoidsekretion auszulösen. So ist es möglich, daß eine durch Pharmaka induzierte Abnahme des ACTH-Spiegels durchaus mit einer unveränderten Glucocorticoidsekretion einhergehen kann (VAN BRUNT 1963).

In der Literatur findet man eine Reihe von Veröffentlichungen hinsichtlich des Einflusses von Sedativa, Hypnotika und Anästhetika auf den Stoffwechsel. Es handelt sich dabei überwiegend um Ergebnisse, die im Tierversuch gewonnen wurden und nach Applikation von Neuroleptika, Barbituraten und Benzodiazepinen auftraten.

Unter den dabei angewandten Pharmaka kam es zu Veränderungen im Fettstoffwechsel im Sinne einer gesteigerten Lipolyse und daraus resultierendem Anstieg von FFA (HAVEL 1968 → Barbiturate; ALLISON 1969 →Pethidin; STOLZ u. HELLER 1973 → Ketanest; KRÄMER 1975 → Halothan). Diese Veränderungen werden übereinstimmend als Indikator für eine nicht ausreichende neurovegetative Stabilisierung betrachtet, sodaß es

durch den Streß vor und während des operativen Eingriffs zu einer Aktivierung des Sympathischen Nervensystems kommt.

Benzodiazepine, die ja ausgeprägt anxiolytisch und neurovegetativ stabilisierend wirken, scheinen sich hierin von den anderen Pharmaka zu unterscheiden. VONTIN (1976) fand unter Flunitrazepam keine pathologischen Veränderungen im Lipidstoffwechsel; die Erniedrigung der Parameter konnte er durch eine Plasmaverdünnung (Einströmen von interstitieller Flüssigkeit in den intravasalen Raum) mit resultierender Hk-, Hb-, Gesamtprotein-, und Kaliumerniedrigung erklären. Als Ursache vermutet er eine durch Sympatholyse bedingte Vasodilatation. Der zu Anfang auftretende Acetacetatanstieg wird als vorübergehende gesteigerte Verwertung von vermehrt anfallenden Metaboliten des Lipidstoffwechsels analog zur "diabetogenen Stoffwechsellage" gedeutet.

Die wohl bekannteste Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel ist die immer wieder zitierte Hyperglycämie, wobei der Sympathikusaktivierung eine entscheidende Bedeutung in der Ätiologie zukommt. Die unter Cyclopropan und Äther auftretende Blutzuckererhöhung (mit gleichzeitiger Zunahme von Pyruvat, Lactat und Citratcyclus-Intermediaten) unterbleibt, wenn im Tierversuch adrenalektomiert oder ein totaler sympathischer Block erzeugt wurde, sodaß die Hyperglycämie am ehesten durch eine Sympathicusaktivierung erklärt werden kann (BUNKER 1963). Daraus resultiert eine gesteigerte Gluconeogenese der Leber (z.T. aus Lactat im Cori Cyclus), eine gesteigerte Glycogenolyse in Skelettmuskel und Herz, eine Hemmung der Insulinsekretion, eine erhöhte Verfügbarkeit von Lactat aus dem Skelettmuskel und eine Zunahme der Oxydation von FFA (freien Fettsäuren) im Citratcyclus. Die gesteigerte FFA-Oxydation im Citratcyclus bewirkt ihrerseits eine Abnahme der Pyruvatoxydation, sodaß es zu einem Lactatanstieg kommt (HAVEL 1968).

Im Gegensatz hierzu kann die unter Neuroleptika auftretende Hyperglycämie durch Adrenalektomie nicht verhindert werden, sodaß ein direkter Einfluß nicht ausgeschlossen werden kann. Die Veränderungen des Metabolismus unter Chlorpromazinpraemedikation (Hyperglycämie mit erniedrigter Glucoseverwertung; MATHE 1961, OPITZ 1962) werden recht unterschiedlich erklärt. Während BACHELARD (1966) in erster Linie eine Membranpermeabilitätsveränderung annimmt (und damit Permeabilitätsstörungen für Pyruvat, Malat, Oxalacetat), diskutiert GEY (1965) eine Glycolysehemmung. Seine Versuchsergebnisse (Glucoseerhöhung mit gleichzeitiger Erniedrigung von Glc-6-P, Fru-1,6-diP und aller distal folgenden Metaboliten) weisen auf eine Hemmung der Hexokinase mit Beeinträchtigung der Glucosephosphorylierung hin. Auch HORODNICKI (1971), der das Blut von mit Chlorpromazin behandelten, an Schizophrenie Erkrankten untersuchte, bestätigt diese Glycolysehemmung und berichtet darüberhinaus von einer Hemmung des Citratcyclus, sodaß der Kohlenhydratabbau in erster Linie über das Glc-6-P-System erfolgen muß.

Gänzlich widersprüchlich sind hingegen die Befunde von RUTISHAUSER (1963). Nach Verabreichung von 25 mg/kg KG Chlorpromazin-HCl (intraperitoneal, Albinoratten) kam es sowohl im Blut als auch im Gehirn zu einer Erhöhung von Pyruvat und Lactat. Als Ursache postuliert er eine mangelnde neurovegetative Blockade. In dieser Hinsicht könnten die oben erwähnten widersprüchlichen Ergebnisse durch eine unterschiedlich hohe Dosierung bedingt sein, indem niedrige Dosen eine Sympathikusaktivierung nicht verhindern (Pyruvat- und Lactatanstieg), adäquate Dosen ohne Veränderungen und zu hohe Dosen durch eine Erniedrigung der Parameter beantwortet würden. Denn zentrale Depression führte zu einer der funktionellen Aktivität adäquaten Aktivitätsabnahme der verschiedenen Stoffwechselwege, so kommt es z.B. im Schlaf zu einer Lactatverminderung im ZNS (RUTISHAUSER 1963).

Auch die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels nach Barbituratpraemedikation wurde von den verschiedenen Autoren

z.T. recht unterschiedlich beurteilt. Ein einheitlicher Verlauf des Blutzuckers war dabei nicht festzustellen, die Mehrzahl beobachtete jedoch eine Hyperglycämie (BUNKER 1963, RUTISHAUSER 1963, GEY 1965). Die dabei gleichzeitig auftretende Abnahme von Pyruvat und Lactat wurde wie bei den Neuroleptika als Hemmung der Glycolyse gedeutet. CHAPMAN (1978) bestätigt mit seinen Versuchen an Ratten diese Annahme. Er fand eine Erhöhung des Glc-6-P mit gleichzeitiger Erniedrigung aller distal folgenden Metaboliten der Glycolyse, sodaß er einen Glycolysestop in Höhe der Phosphofructokinase für wahrscheinlich hält. Auch BUNKER (1963) beobachtete diese Pyruvat- und Lactatveränderungen, darüberhinaus kam es zu einer Erhöhung des anorganischen Phosphates und einer Erniedrigung des Umsatzes im Citratcyclus. Er vertritt hingegen die Ansicht, daß diese Veränderungen als Antwort auf eine respiratorische Acidose zu verstehen sind. Die Veränderungen im Intermediärstoffwechsel werden als Versuch gewertet, pH-Änderungen des Organismus abzupuffern, und damit den Säure-Basen-Haushalt wieder ins Gleichgewicht zu bringen. CHAPMAN (1978) folgert aus der Tatsache der Glycolysehemmung mit demzufolge vermindertem Pyruvatangebot, daß Barbiturate eine Oxydation endogener Substrate und eine Mobilisation von Kohlenhydraten aus Aminosäuren induzieren, um den oxydativen Metabolismus zu gewährleisten. GOLDBERG (1966) und NILSSON (1970) berichten übereinstimmend von einer Abnahme der Citratcyclusintermediate. Die Umsatzerniedrigung ist Folge des vermindert verfügbaren Coenzyms NAD, was zu einer Beeinträchtigung der NADH-Dehydrierung im Citratcyclus führt. Als Erklärung für den Coenzymmangel konnte er eine bei in vitro Bedingungen auftretende Hemmung der Na-K-ATPase im Gehirn feststellen, wodurch das zur oxydativen Phosphorylierung verfügbare ADP limitiert wäre; damit käme es zu einer verminderten NADH-Oxydation mit Erniedrigung des im Citratcyclus benötigten NAD.

Auch über die Benzodiazepine gibt es in diesem Zusammenhang eine Vielzahl von Arbeiten, wobei jedoch überwiegend Chlordiazepoxid und Diazepam appliziert wurden.

GEY (1973) verabreichte im Tierversuch Diazepam in einer Dosierung von 4 mg/kg KG oder Chlordiazepoxid 20 mg/kg KG. Beide Substanzen verursachten in dieser äquivalenten Dosierung dieselben Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Es kam zu einem signifikanten kurzfristigen Blutzuckeranstieg bei gleichzeitig unverändertem Fru-6-P und Glc-6-P, nicht signifikant erniedrigtem Pyruvat und Lactat (15 - 20 % Abnahme) und vorübergehend leicht erhöhtem Fru-1,6-diP. Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Barbituraten und Neuroleptika bewirken Benzodiazepine weder eine Hemmung der Hexokinase noch Hemmung der Phosphofructokinase. Demzufolge kann die Hyperglycämie nicht durch eine Glycolysehemmung erklärt werden, im Gegenteil, GEY (1973) spricht sogar von einer kurzfristigen Glycolysesteigerung, da das Fru-1,6-diP erhöht war. Als Ursache für den Glucoseanstieg nimmt er am ehesten eine erhöhte Glucoseaufnahme durch das ZNS an.

Auch YOUNG (1969) erzeugte mit Valium im Mäusegehirn eine dosisabhängige Glucoseanhäufung mit gleichzeitiger Verminderung des Pyruvats und Lactats. Weitere Untersuchungen zu Chlordiazepoxid bestätigten zwar den intracellulären Glucoseanstau im ZNS und die simultane Hyperglycämie, berichten aber im Gegensatz zu den bisher zitierten Autoren von einer zur Glucosesteigerung parallelen Pyruvat- und Lactaterhöhung im Blut, die durch Adrenalektomie verhindert werden konnte (RUTISHAUSER 1963, GEY u. PLETSCHER 1965). Parameter des Citratcyclus und des Energiestoffwechsels (ATP) wurden nicht beeinflußt. Erwähnenswert ist, daß das Maximum der Veränderungen im Blut erst mit dem Beginn der Sedierung zusammenfiel, sodaß das Maximum der Sedierung erst dann eintritt, wenn die Kohlenhydratveränderungen im Blut wieder im Abklingen waren. Dagegen verliefen die intracellulären Konzentrationsveränderungen überwiegend parallel zu der ZNS-Dämpfung.

Ergebnisse nach Flunitrazepamapplikation zeigten unveränderte Glucosewerte, nur minimal erniedrigtes Pyruvat und Lactat, und nicht signifikante Abnahme von Fru-1,6-diP (VONTIN 1978).

Diese Resultate stimmen mit denen von DE CASTRO (1972) und GEY (1973) überein. VONTIN stellte darüberhinaus eine Serumverdünnung (Hb-, Hk-, Gesamtprotein- und Kaliumerniedrigung) fest, sodaß unveränderte Glucosewerte auf einen leichten Anstieg hinweisen könnten. Flunitrazepam führt über eine zentrale Dämpfung zu einer allgemeinen Stoffwechselsenkung mit Erniedrigung des Grundumsatzes, sodaß eine leichte Senkung der Parameter des Stoffwechsels als eine dem Bedarf angepaßte Drosselung verstanden werden könnte. Sowohl VONTIN (1978), der eine verminderte Sauerstoffausschöpfung des venösen Blutes feststellte, als auch DE CASTRO (1972), der keinerlei Veränderungen in der Blutgasanalyse finden konnte, bestätigten diese Annahme.

Vergleichbare Untersuchungen mit Lorazepam konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Lediglich MAGBAGBEOLA (1974), der 2 mg Lorazepam oral als Praemedikation verabreichte, berichtet von einer Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel, indem es unter Lorazepam zu einer im Vergleich zur Placebogruppe ausgeprägten Erniedrigung des Cortisols und der Glucose im Blut kam. Er erklärt dies mit der anxiolytischen Eigenschaft des Lorazepams, indem durch die damit verbundene neurovegetative Stabilisierung eine durch den Streß induzierbare Sympathikusaktivierung unterbunden wird.

3.2.3 Beeinflussung vitaler Funktionen

Der Wert eines Pharmakons im klinischen Routinebetrieb wird entscheidend durch die akute klinische Sicherheit in seiner Anwendung geprägt. Naturgemäß stehen dabei eventuelle Beeinflussungen der vitalen Funktionen (Herz, Kreislauf, Atmung) im Vordergrund.

3.2.3.1 Kardiovaskuläre Wirkung

Der Einfluß von Lorazepam auf die Herzdynamik und die Kreislaufgrößen ist im Gegensatz zu Flunitrazepam (siehe spätere Ausführungen) vergleichsweise gering.

Die Messungen verschiedener hämodynamischer Parameter nach parenteraler Verabreichung von Lorazepam ergaben keine Anzeichen für eine nennenswerte Beeinträchtigung der kardiovaskulären Stabilität (ELLIOTT 1971, COMER 1973). Nach Erfahrungen von CREMONESI (1974) und auch MAGBAGBEOLA (1974) waren die Schwankungen von Herzfrequenz und Blutdruck geringfügig und nicht signifikant. Demgegenüber berichten LEUBE u. HÖFFKES (1971), COLEMAN (1974), DODSON (1976) von Pulsfrequenzabnahmen und Verminderung des systolischen Blutdruckes bis zu 20 mm Hg insbesondere nach höheren Dosierungen. Diese Befunde können aber am ehesten durch die sedativ-hypnotische Wirkung des Medikamentes erklärt werden und nicht durch eine eigenständige pharmakodynamische Wirkung (ELLIOTT 1971, MAGBAGBEOLA 1974).

KNAPP (1974) untersuchte den Einfluß von Lorazepam auf Herzrhythmus und Herzminutenvolumen und konnte keine signifikanten Veränderungen vor, und 90 Minuten nach intramuskulärer Gabe von 0,03 mg/lb Körpergewicht finden.

Auch die Messungen der Kontraktilität des Myokards ergaben keine wesentlichen Modifikationen. So konnte HENSEL (1980) keine Verschlechterung der Myokardfunktion feststellen. Anhand impedanzkardiographischer Untersuchungen berechnete er den Quotienten

$$\frac{\text{PEP (Anspannungszeit)}}{\text{LVET (Austreibungszeit)}},$$

einem Maß für die Kontraktilität des Herzens, und beobachtete eine geringe Erhöhung des Quotienten um maximal 2,4 %, was auf einen äußerst unbedeutenden myokarddepressiven Effekt hinweist. Im Gegensatz hierzu fanden LIST (1975) und LAGARIE (1979) unter Flunitrazepam eine stärkere Zunahme des Quotienten (-14,9 und -7,0 %).

Die Benzodiazepine sollen die vaskulären Effekte der körpereigenen Substanzen Adrenalin, Acetylcholin und Serotonin nicht beeinflussen, dagegen wirken sie möglicherweise direkt auf die gefäßerweiternden cholinergen und adrenergen Fasern der postganglionären Neurone ein (RANDALL 1961, ABEL 1970). ELLIOTT (1971) konnte diesen vasodilatatorischen Effekt für Lorazepam nicht bestätigen, da er einen unveränderten peripheren Gefäßwiderstand fand und annimmt, daß keine Wirkung auf das periphere autonome Nervensystem ausgeübt wird. Auch TARNOW (1978) beobachtete keine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes nach Gabe von Diazepam.

Ein gänzlich anderes Verhalten zeigt Flunitrazepam. Während seine kardiale Wirkung zwar ausgeprägter als bei Lorazepam, aber dennoch klinisch nicht relevant zu sein scheint, zeigt das Medikament aber starke vasodilatatorische Eigenschaften. SEITZ (1977) und TARNOW (1978) fanden übereinstimmend eine signifikante Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes um nahezu 20 %, die durch eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur ausgelöst wird (PASCH 1978). DE CASTRO (1972) konnte dies durch eine Zunahme der Hauttemperatur (thermischer Index der peripheren Durchblutung) bei gleichbleibender zentraler Oesophagustemperatur nachweisen. Der klinische Befund einer warmen, trockenen und gut durchbluteten Haut (LECRON 1972) bestätigt diese Annahme. Diese periphere Vasodilatation führt nun zu stärkeren Veränderungen der Hämodynamik als dies für Lorazepam festgestellt werden konnte. SEITZ (1977) und TARNOW (1978) berichten von einem Abfall des aortalen Mitteldruckes um nahezu 25 %.

Aussagen über das Pulsverhalten nach Flunitrazepam sind widersprüchlich. Sowohl bei den Ergebnissen von KURKA (1974), ROLLY (1974) als auch Berichten von COLEMAN (1973) kommt es unter Flunitrazepam zu einer leichten Tachykardie, die als kompensatorische Antwort auf die periphere Vasodilatation gedeutet wird. Demgegenüber konnten SEITZ (1977), TARNOW (1978) und VONTIN (1978) keine Herzfrequenzveränderungen

beobachten. VONTIN meint dies durch einen möglichen kompensatorischen Plasmaeinstrom erklären zu können, da er in seinen Untersuchungen einen Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits bemerkte.

Die Vasodilatation durch das Flunitrazepam führt sowohl durch Senkung des afterloads (mit verminderter hämodynamischer Belastung des linken Ventrikels) als auch durch Verminderung des preloads (bedingt durch Umverteilung des intrathorakalen Blutvolumens in der Gefäßperipherie) und daraus resultierender Abnahme der Wandspannung des Ventrikels zu einer verminderten Herzarbeit (TARNOW 1978: Schlagarbeit beider Ventrikel sinkt um 30 %). Dadurch kommt es zu einer Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs um 27 %, was insbesondere bei coronargeschädigten Patienten von großem Interesse ist (TARNOW 1978).

3.2.3.2 Atmung

Benzodiazepine haben im Gegensatz zu Barbituraten und Opiaten nur vergleichsweise geringe atemdepressive Eigenschaften.

Die Beeinflussung der Atmung durch Pharmaka läßt sich am besten durch Zumischen von Kohlendioxid zur Inspirationsluft (standardisierter Atemreiz auf das Atemzentrum) und damit anhand von Veränderungen im Verlauf der Kohlendioxidreaktionskurven verifizieren.

ELLIOTT (1971), COMER (1973), DODSON (1976), STEEN (1976) und BOSCH (1981) verabreichten Lorazepam in niedriger Dosis und stellten dabei keine wesentliche Beeinträchtigung der Atmung fest, im Gegenteil kam es teilweise bei Zumischung von 5 % CO_2 zu einer atemstimulierenden Wirkung mit stärkerer Zunahme der Atemminutenvolumina und steilerem Verlauf der Erregbarkeitskurven als in der Kontrollgruppe (Placebo).

Auch bei GASSER (1975), der die CO_2-Antwortkurven von Lorazepam mit denen von Pentobarbital und Pentazozin verglich, zeigte die Lorazepamgruppe im Vergleich mit der Placebogruppe keinen Unterschied, während Pentazozin und auch Pentobarbital deutlich atemdepressiv wirkten. Doch bei höherer Dosierung (5 mg und mehr), wenn die Patienten schläfrig werden, kommt es zu einer leichten Atemdepression mit Abnahme der Antwort auf CO_2-Stimulus. Dieser Befund entspricht der bekannten Wirkung, die der Schlaf auf die Kohlendioxidempfindlichkeit des Atemzentrums ausübt (CORMACK 1977) und allgemein bei sedativ-hypnotisch-wirkenden Medikamenten beobachtet werden kann (STEEN 1976).

Demgegenüber wird die Atemantwort durch Diazepam selbst bei kleinen Dosen (ab 5 mg oral) depressiv beeinflußt (UTTING und PLEUVRY 1975), sodaß Lorazepam in bezug auf respiratorische Nebenwirkungen sicherer zu sein scheint (DODSON 1976).

COMER (1974) und KNAPP (1974) prüften den Einfluß von Lorazepam auf das Atemzug- und Atemminutenvolumen und konnten beide keinerlei signifikante Veränderungen feststellen. Das Verhalten der Blutgasanalyse nach Lorazepamverabreichung wird nicht von allen Autoren gleich beurteilt. Während VERSCHRAEGEN (1974b) nach intravenöser Gabe von 0,05 mg/kg KG Lorazepam keine Veränderungen bemerkte, beschreibt DENAUT (1975), der 2,5 mg Lorazepam i.v. mit 10 mg Diazepam i.v. verglich, eine respiratorische Depression unter Lorazepam, die zu einer diskreten Acidose (Erniedrigung des pH und Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes), allerdings ohne gleichzeitige signifikante Änderung des Sauerstoffpartialdruckes, führte. Die Veränderungen unter Diazepam entsprachen denen von Lorazepam bis auf den Unterschied, daß es zusätzlich zu einem signifikanten Abfall des Sauerstoffpartialdruckes kam. Inwieweit dieses unterschiedliche Verhalten durch das Patientengut selbst verursacht sein könnte (die Untersuchungen von DENAUT (1975) wurden bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen durchgeführt), mag dahingestellt sein.

Eine völlig andere, bei Benzodiazepinen bisher unbekannte Wirkung, wird durch das Flunitrazepam ausgelöst. Flunitrazepam führt zu typischen Veränderungen der Atmung im Sinne einer Hypo- und Hyperventilation während der ersten 15 Minuten nach intravenöser Gabe und bewirkt in der darauffolgenden Zeit eine ruhige Schlafatmung mit regelmäßigem Rhythmus, die ihrerseits bis zu 20 Minuten anhält. Während der spindelförmigen, periodischen Atemzyklen waren die Atemvolumina bis zu 46 % reduziert bei gleichzeitig unveränderter Atemfrequenz, und es kam auch zu signifikanten Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes und signifikanter Erhöhung des pCO_2 (VAN DE WALLE 1974, BENKE 1975). Auch andere Autoren stellten diese Abnahme des Atemzug- und Atemminutenvolumens fest, beurteilten jedoch die Wirkung von Flunitrazepam auf die Atemfrequenz recht unterschiedlich. So berichten GESTIN (1972), DENAUT (1975), MONTI (1975) und SCHMITZ (1978) ebenfalls von einer Reduktion des Atemzugvolumens mit gleichzeitiger Abnahme der alveolären Ventilation, die jedoch von einer signifikanten kompensatorischen Steigerung der Herzfrequenz begleitet wurde. Der atemdepressive Effekt scheint bereits ab einer Dosis von 0,5 mg i.v. Flunitrazepam einzutreten und meist über 20 Minuten lang anzudauern (KURKA 1974, SCHMITZ 1978). FREUCHEN (1974) und BENKE (1975) fanden eine direkte Korrelation der atemdepressiven Wirkung mit der Injektionsgeschwindigkeit, indem bei zu rascher Injektion sogar eine Apnoe erzeugt werden kann. Während SCHMITZ (1978) auch eine Abflachung der Steigung der Atemerregbarkeitskurven bemerkte, konnte DE CASTRO (1972) überhaupt keinen Einfluß auf die Änderung der Ansprechbarkeit des Atemzentrums gegenüber CO_2-Stimulierung feststellen. Der atemdepressive Effekt mit Verminderung der Atemzugtiefe (SCHMITZ 1978) und die gleichzeitig dabei feststellbare extreme respiratorische Compliance (GESTIN 1972) sind vielleicht Ausdruck der ausgeprägten muskelrelaxierenden Eigenschaft von Flunitrazepam. DE CASTRO (1972) und BERNIS (1976) bestätigen ihrerseits, daß es bei Patienten, die für eine adäquate Ventilation auf den Einsatz der Atemhilfsmuskulatur angewiesen sind

(also bei schwerer chronischer Ateminsuffizienz) durch Hypotonie dieser Muskeln zu einer Hypoventilation kommt. Auch DUNDEE (1970a) sieht die atemdepressive Wirkung von Diazepam eher in einer muskelrelaxierenden Wirkung als in einem depressiven Effekt auf das Atemzentrum, da die CO_2-Antwortkurven unverändert blieben.

Unter Flunitrazepam scheint es auch noch dosisunabhängig zu signifikanten Veränderungen der Blutgasanalyse zu kommen (DOENICKE 1978). Im Sinne einer respiratorischen Azidose kommt es zu signifikantem Abfall des p_aO_2 mit p_aCO_2-Erhöhung und pH-Erniedrigung (VAN DE WALLE 1974, TARNOW 1978). Während diese Abweichungen der Blutgasanalyse mit der Zeit kompensiert werden, fällt eine bis zum Versuchsende bestehende Verminderung des pCO_2 auf, die BENKE (1975) auf eine Stoffwechselhemmung mit entsprechend reduziertem Sauerstoffbedarf zurückführt. Letzteres deckt sich mit Ergebnissen von VONTIN (1978), SCHMITZ (1978), die einen signifikanten Abfall der Sauerstoffaufnahme beobachteten, der durch eine Anpassung an die Sedierungs- und Schlafsituation mit daraus resultierender Herabsetzung des Grundumsatzes und damit vermindertem Sauerstoffbedarf (TARNOW 1978 fand eine Abnahme des Gesamtsauerstoffverbrauchs um 18%) bedingt sein könnte.

3.2.4. Beeinflussung der Organe

3.2.4.1 Zentralnervensystem

Der Wirkungsmechanismus von Anästhetika wird bei inerten Substanzen durch rein physikalische Auswirkungen auf Neurone angenommen, während man bei reaktionsfreudigen Stoffen eine Hemmung enzymatischer Prozesse diskutiert (MUTSCHLER 1972).

Der genaue Angriffspunkt der Benzodiazepine am Zentralnervensystem (ZNS) war Gegenstand zahlloser Untersuchungen (12, 36, 88, 99, 131) mit weitgehend übereinstimmenden Resultaten.

Die zentralen Wirkungen dieser Medikamentengruppe werden im Gegensatz zu den holencephal angreifenden Narkotika, die eine Dämpfung zentral erregbarer Strukturen (insbesondere Neocortex und Formatio reticularis) bewirken, durch eine Verstärkung physiologischer Hemmechanismen erreicht (KURKA 1974, KAPP 1978). Im wesentlichen soll es zu einer verstärkten Hemmwirkung an jenen Synapsen kommen, an denen die Gamma-aminobuttersäure (GABA) als inhibitorischer Transmitter fungiert. Diese Bereiche sind vorwiegend im Affektzentrum: dem Limbischen System (Hippokampus, Induseum griseum, Gyrus angularis, Nucleus amygdalae), im Interneuronengeflecht der Medulla spinalis und in der Formatio reticularis lokalisiert (DE CASTRO 1972, BERGMANN 1978). Die schlafinduzierende und beruhigende Wirkung ist demnach Folge einer reduzierten emotionellen Aktivität und kein direkter zentral depressiver Effekt (DUNDEE 1970).

Im Unterschied zu Neuroleptika, die aufgrund ihres Angriffspunktes am Stammhirn zu extrapyramidalen und vegetativen Nebenwirkungen (Hypotonie, Tachykardie, Schweißausbruch) führen, haben die Benzodiazepine keine unmittelbare Wirkung auf das autonome Nervensystem, sondern wirken indirekt über eine psycho-vegetative Entkoppelung (FORTH 1975).

Nach Berichten von BENZER (1977), der die Zusammenhänge von Droperidol und der GABA untersuchte, wirkt die Gammaaminobuttersäure über eine Änderung der Zellpermeabilität der Neurone und ist damit wichtigster Regulator der Synapsenübertragung. Die Ursache der zum Teil bei verschiedenen Patienten recht unterschiedlichen Wirkung eines bestimmten Benzodiazepin-Derivates und auch die häufig beobachtete fehlende Dosis-Wirkungsbeziehung könnte davon abhängen, in welchem Aktivitätszustand sich die GABA-erregenden Neurone des ZNS zum Zeitpunkt der Verabreichung des Medikamentes befinden.

Neueste Untersuchungen (ROMMELSPACHER 1980) scheinen diese

Annahme, daß die Wirkung der Benzodiazepine letztlich auf einer polysynaptischen Verstärkung von GABAergen inhibitorischen Effekten beruht, zu bestätigen. In diesen Versuchen konnte ein Benzodiazepinrezeptor (ein stereospezifisches Bindungsprotein) isoliert werden, der in engem Zusammenhang zum Neurotransmitter GABA und einem Chloridkanal stehen soll. "Beta-Carboline", ein endogener Inhibitor dieser Benzodiazepinbindung, greift als erregender Agonist und die Benzodiazepine als Antagonisten an diesem Benzodiazepin-GABA-Rezeptorkomplex an.

Wie bei allen Benzodiazepinen wird das EEG und auch die REM (rapid-eye-movement)-Schlafphase durch Lorazepam in einer Dosierung bis zu 5,0 mg nicht beeinflußt. In höherer Dosis kommt es dann zu schlaftypischen Veränderungen im EEG (COMER 1973). Überraschenderweise führt Lorazepam im Gegensatz zu den übrigen Benzodiazepinen zu keiner Unterdrückung des Non-REM-Stadiums 4 (GLOBUS 1972).

Auch Flunitrazepam bewirkt im Unterschied zu den Barbituraten und Phenothiazinen keine Veränderung des REM-Schlafs (FREUCHEN 1974, VAN DE WALLE 1974), lediglich die Latenz bis zum Erreichen der ersten REM-Phase wird verlängert, und es kommt insgesamt zu weniger REM-Phasen, die dann allerdings von unveränderter Dauer sind (WICKSTROM 1974, MONTI 1975, JOVANOVIC 1978).

Da die Benzodiazepine auch auf polysynaptische Reflexbahnen im Rückenmark einwirken (NEMES 1979), sollte man annehmen, daß es bei ihrer Anwendung zu einer Einsparung von Muskelrelaxantien kommt. Im Einklang hiermit stehen Berichte von BENZER (1977), der unter Diazepam eine Verlängerung der neuromuskulären Blockade von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien beobachten konnte. Sowohl BERGMANN (1978) als auch KURKA (1974) konnten dies für das Flunitrazepam nicht bestätigen. Im Gegenteil, KURKA fand sogar eine Erhöhung des Muskelrelaxansverbrauchs um 10 % nach Flunitrazepamgabe. Auch NORRIS (1971) und VERSCHRAEGEN (1973) konnten keine

Curarepotenzierung nach Lorazepamverabreichung feststellen. Dafür scheint Lorazepam von allen Benzodiazepinen das potenteste Antikonvulsivum zu sein (APPEL 1971, GLUCKMAN 1971), was insbesondere zur Praemedikation von rückenmarksnahen Regionalanästhesien wichtig ist.

3.2.4.2 Übrige Organe

Zu den Auswirkungen des Lorazepams auf das kardiovaskuläre System und die Atmung wurde ausführlich im Kapitel 3.2.3 Stellung genommen. Ausgedehnte Verträglichkeitsuntersuchungen an Mäusen, Ratten und Hunden haben gezeigt, daß Lorazepam weitgehendst frei von toxischen Nebenwirkungen ist (OWEN 1971). Die akute Toxizität war im Tierversuch gering. (Die LD_{50} betrug nach i.m. Injektion von Lorazepam bei Hunden 25 mg/kg KG).

Auch Erfahrungen im Rahmen der chronischen Toxizitätsprüfung am Menschen ergaben, daß Lorazepam ohne Veränderungen des Blutbildes, der Leber- und Nierenfunktionswerte und auch des Urinbefundes verabreicht werden kann (ELLIOTT 1971, SCHRAPPE 1971). Daraus kann geschlossen werden, daß unter Lorazepam weder eine Leber- und Nierenschädigung noch eine Beeinträchtigung des Hämopoetischen Systems zu erwarten ist (LEUBE u. HÖFFKES 1971).

Akute Intoxikationserscheinungen traten in Form von Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit, Gangataxie, Auftreten von Doppelbildern und Artikulationsstörungen auf (APPEL 1971, SCHRAPPE 1971, BOTTER 1973, COMER 1973, WANG 1976, HERXHEIMER 1980), und waren zum Teil Folge eines muskelrelaxierenden Effekts, der bei höherer Dosierung wirksam wird.

3.2.5 Interaktionen mit anderen Pharmaka

Untersuchungen von SCHRAPPE (1971) zeigten, daß es unter Lorazepam-Langzeittherapie zu einer im Vergleich zu anderen Psychopharmaka vernachlässigbaren Aktivitätszunahme des Fremdstoffe abbauenden Fermentsystems der Leber kommt. Auch NEMES (1979) sieht den Vorteil der Benzodiazepine darin, daß es unter der Therapie weder zu einer Induktion noch Hemmung der mikrosomalen Leberenzyme, die für den Abbau von Arzneimitteln, Hormonen und Schadstoffen verantwortlich sind, kommt, sodaß man davon ausgehen darf, daß sie die Pharmakokinetik anderer gleichzeitig verabreichter Substanzen wenig beeinflussen werden.

Im Rahmen der Praemedikation werden zentral dämpfend wirkende Pharmaka auch deshalb verabreicht, um die Wirkung der darauffolgenden Anästhetika zu verstärken und damit den Bedarf an Narkotika einzuschränken. Diese Wechselwirkungen schwanken zwischen einerseits reiner Addition und andererseits Potenzierung der pharmakodynamen Einzeleffekte. In diesem Zusammenhang werden Begriffe wie "potenzierte Narkose" verwendet, obwohl der Verstärkungseffekt in den meisten Fällen nicht gesichert ist. Der Kombinationseffekt von Pharmaka kann entweder quantitativ über eine Summationswirkung von den qualitativ gleichen Einzelwirkungen hinausgehen oder andererseits zum Auftreten qualitativ neuartiger Wirkungen führen. Dies unterscheidet den Begriff der "Potenzierung" von einer einfachen "additiven Wirkung"(STUMPF 1975, BERGMANN 1978, STUMPF 1979).

So treten bei Kombination von Flunitrazepam oder Diazepam mit Lachgas supraadditive Wechselwirkungen auf (KAPP 1978, MILEWSKI 1978, STUMPF 1979), während Barbiturate kombiniert mit Lachgas nur infraadditiv wirkten. Auch Halothan zeigte in Kombination mit Benzodiazepinen supraadditive Effekte (BERNIS 1976, STUMPF 1976). BENZER(1977) fand nach einer Praemedikation mit Diazepam in einer Dosierung von 0,2 mg/kg KG eine Erniedrigung der MAC von Halothan um 35 %.

Die für die Praxis wohl bedeutsamste Form der Interaktion besteht in dem Synergismus der Benzodiazepine mit zentral wirksamen Analgetika, obwohl die Benzodiazepine selbst keinerlei analgetische Potenz aufweisen (STEENBERGE 1974, BERNIS 1976, NEMES 1979). KURKA (1974) und BENZER (1977) fanden eine mögliche Erklärung für diese günstige Kombination mit Morphinderivaten darin, daß beide über einen ähnlichen zentralen Angriffspunkt verfügen. Während die Benzodiazepine vorwiegend auf das Limbische System wirken, blockieren Morphinderivate die Reizübertragung vom Mesencephalon auf das Limbische System und verursachen somit eine Störung in der Schmerzidentifikation, indem der Schmerz nicht mehr als solcher erkannt und erlebt wird.

Dieser Synergismus mit Analgetika ist für das Flunitrazepam am ausgeprägtesten. Im Vergleich zu Diazepam ist Flunitrazepam nach Berichten von VAN DE WALLE (1974) dreifach, nach Ergebnissen von BERGMANN (1978) sogar zehn- bis fünfzehnfach stärker wirksam. Diese supraadditive Interaktion führt zu einer Dosisreduktion der Analgetika; so kann nach Flunitrazepam mit einer Fentanyleinsparung von 20 - 30 % im Vergleich zu Diazepam gerechnet werden (DE CASTRO 1972, GEENS-BASTENIER 1974), und damit eine Minderung der atemdepressiven Wirkung der Morphine erzielt werden (LE CRON 1972). Auch in der postoperativen Phase kann man nach vorausgegangener Lorazepampraemedikation eine erhebliche Einsparung von Analgetika erwarten (VERSCHRAEGEN 1974). Flunitrazepam und auch Lorazepam verhindern das Auftreten von Agitiertheit, wie es von bestimmten Morphinantagonisten bei Verabreichung nach vorausgegangener Fentanylgabe hervorgerufen wird (DE CASTRO 1974), reduzieren die Häufigkeit des postoperativen Erbrechens und verhindern die von gewissen Morphinen erzeugten Muskelspannungen (TURNER 1973, WILSON 1973).

Diese besonderen Fähigkeiten führten zu einer Anwendung dieser Substanzen im Rahmen einer modifizierten Form der Neuroleptanalgesie (NLA). Die ursprüngliche NLA ist ein Verfahren,

bei dem ein Neuroleptikum (Droperidol) gleichzeitig mit einem starken Analgetikum (Fentanyl) injiziert wird und so in etwa das Stadium I der Narkose erreicht werden kann. Je nach Erfordernissen werden zusätzlich Lachgas und Muskelrelaxantien verabreicht.

Demgegenüber wird die Kombination stark wirksamer Analgetika (wie Fentanyl oder Ketamin) mit einem Ataraktikum (wie Lorazepam oder Flunitrazepam) als Ataranalgesie (Ataraxie und Analgesie), AMN-Analgesie (Amnesie und Analgesie) oder Analgosedierung bezeichnet (DE CASTRO 1972, VERSCHRAEGEN 1974, BERGMANN 1978).

Dieses Verfahren besitzt gegenüber der klassischen Neuroleptanalgesie folgende Vorteile (NEMES 1979): es kommt weder zu Bronchospasmus, noch zu extrapyramidal bedingter Rigiditätsatmung und bewirkt eine noch geringfügigere Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems, da es zu keiner alpha-Blockade der Gefäßmuskulatur kommt, sodaß insbesondere Eingriffe in sitzender Position, bei Hypovolämie, bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen oder pulmonalen Vorerkrankungen sicherer gestaltet werden können.

Während bei langandauernden Narkosen, die in Intubation mit Vollrelaxation durchgeführt werden, eine Kombination mit Fentanyl verabreicht wird, bietet sich insbesondere bei kleineren Eingriffen, bei Spontanatmung oder bei Intubationshindernissen die Anwendung des Ketamins an. Nach VONTIN und HELLER (1976), die die Kombination von Flunitrazepam mit verschiedenen Analgetika (Fentanyl, Pentazozin, Ketamin) untersuchten, führte die Kombination mit Ketamin zu den geringsten Veränderungen der Blutgase.

Ketamin ist bis heute das einzige zur Verfügung stehende Medikament, das einen Zustand erzielt, der als "kataleptoide" oder "dissoziative" Anästhesie bekannt ist. Es kommt dabei zum Verlust der sensorischen Perzeption und des Bewußtseins,

ohne daß dabei ein normaler Schlafzustand herbeigeführt wird (BENZER 1977). Während der Aufwachphase können lebhafte, mitunter unangenehme Träume auftreten, die oft von psychomotorischen Aktivitäten begleitet sind.

Als besonders günstig erwies sich die Kombination des Ketamin mit Lorazepam, Flunitrazepam und Diazepam, da einerseits die analgetische Wirkung potenziert wird (DE CASTRO 1972 stellte eine Reduktion der erforderlichen Ketamindosis bis zu 50 % fest), andererseits die halluzinogenen Effekte von Ketamin weitgehendst vermieden werden (GEENS-BASTENIER et al. 1974, DUNDEE u. LILBURN 1978, DUNDEE 1979, NEMES 1979). Auch die unter Ketaminmononarkose auftretende Kreislaufstimulation, Liquordruckerhöhung und Muskelfaszikulation wird durch Kombination mit Flunitrazepam weitgehendst vermieden (DE CASTRO 1972, BERGMANN 1978, MILEWSKI 1978). Als Ursache des antagonisierenden Effekts konnte für Diazepam eine direkte Beeinträchtigung des Ketamin-Metabolismus nachgewiesen werden, indem Diazepam als kompetitiver Inhibitor der N-Acetylierung von Ketamin fungiert (BORONDY et al. 1977).

4. MATERIAL UND METHODIK

4.1 UNTERSUCHUNGSMATERIAL

4.1.1 Patientengut

Es wurden 27 Patienten im Alter von 19-67 Jahren untersucht. Die in bezug auf Stoffwechsel, Drogen- und Medikamentenabusus anamnestisch unauffälligen Männer und Frauen waren durchweg in einem guten Allgemeinzustand und erwarteten einen orthopädischen Eingriff in Teil- oder Vollnarkose. Alle Patienten hatten eine mindestens sechsstündige Nahrungskarenz eingehalten und erhielten außer Lorazepam und Atropin keine weitere Praemedikation.

4.1.2 Blutentnahme und Vorbereitung der Blutproben

Am Operationstag erfolgte ungefähr eine Stunde vor Narkoseeinleitung die Praemedikation mit "Lorazepam injectable" in einer Dosierung von 4 mg.

Jedem Patienten wurde viermal venöses Blut abgenommen, während dieser Zeit verblieben sie im Vorbereitungsraum unter Kontrolle.

Die erste Blutprobe "prae oder 0 Min" wurde als Ausgangswert unmittelbar vor der Lorazepamapplikation entnommen. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten jeweils 5 , 30 und 60 Minuten nach Lorazepaminjektion.

Den Patienten wurde dabei je 2 x 5 ml Blut aus einer ungestauten Unterarmvene mit 5 ml Einwegspritzen abgenommen.

Für die Bestimmung von Isocitrat und Citrat wurden 5 ml Blut zur Denaturierung sofort mit der vorgeschriebenen Menge (5 ml) eisgekühlter 1,0 N Perchlorsäure versetzt und für die Zeit des Transports zum Labor in Eis gestellt, um eine Veränderung der Parameter durch anaerobe Glycolyse weitgehendst zu vermeiden.

Für die Bestimmung der Enzyme Pyruvatkinase und Isocitratdehydrogenase mußte Plasma gewonnen werden, indem wir 5 ml Vollblut in mit EDTA beschichtete Röhrchen abtropfen ließen.

Zwischen den einzelnen Entnahmezeitpunkten wurde die einmal punktierte Vene durch infundierte physiologische NaCl-Lösung durchgängig gehalten.

4.1.3 Verarbeitung und Faktorenberechnung

a) Das aus EDTA-Vollblut nach zweimaligem Zentrifugieren (jeweils 10 Minuten bei schonender Umdrehungszahl) abgetrennte Plasma konnte nach Erwärmung auf 25°C direkt und ohne jegliche Verdünnungskorrektur für die Enzymbestimmungen (Pyruvatkinase und Isocitratdehydrogenase) eingesetzt werden.

b) Anders verhielt es sich bei der Substratbestimmung (Isocitrat und Citrat). Hier wurde die Aufbereitungsmethode von KUHNLE (1976) übernommen. KUHNLE, der sich auf Angaben von BERGMEYER et al (1974) stützt, nahm eine Vereinfachung der Probenverarbeitung vor und erreichte damit eine höhere Reproduzierbarkeit bei geringerem Zeitaufwand. Das bereits im Vorbereitungsraum enteiweißte Vollblut mußte mit Kaliumphcsphatlösung versetzt werden, um die überschüssige Perchlorsäure zu fällen. Die Probe erhielt damit einen pH von 7-8.

Vollblut eisgekühlte 1,0 N Perchlorsäure	5,0 ml
schütteln, 10 Min. bei 4°C und 3000 Upm zentrifugieren	
Überstand 1,75 M Kaliumphosphatlösung	5,0 ml 1,0 ml
10 Min. ins Eisbad, 10 Min. bei 4°C und 3000 Upm zentrifugieren, Überstand auf 25°C erwärmen und als Probe einsetzen	

c) Der durch Perchlorat- und Kaliumphosphatfällung verursachte Verdünnungsfaktor berechnet sich folgendermaßen:

Enteiweißung mit Perchlorsäure:

$$F_E = \frac{V_G}{V_P}$$

$$= \frac{(V_{Blut} \cdot \text{spez.Gew.Blut} \cdot \text{Flüssigkeitsgehalt Blut}) + V_{HClO_4}}{V_{Probe}}$$

$$= \frac{(5{,}0 \cdot 1{,}06 \cdot 0{,}8) + 5{,}0 \text{ ml}}{5{,}0 \text{ ml}}$$

Neutralisation mit Kaliumphosphatlösung:

$$F_N = \frac{V_G}{V_P} = \frac{6{,}0 \text{ ml}}{5{,}0 \text{ ml}}$$

$$\text{Verdünnungsfaktor} = F_E \cdot F_N$$

$$= \frac{(5{,}0 \cdot 1{,}06 \cdot 0{,}8)\text{ml} + 5{,}0 \text{ ml}}{5{,}0 \text{ ml}} \cdot \frac{6{,}0 \text{ ml}}{5{,}0 \text{ ml}}$$

$$= \underline{2{,}22}$$

4.2 KLINISCH-CHEMISCHE BESTIMMUNGSMETHODEN

Die Herstellung der Lösungen und die Bestimmungsansätze wurden nach Angaben von BERGMEYER et al. (1974) durchgeführt. Wir verwendeten dabei Reagentien von der Firma BOEHRINGER und Pipetten von EPPENDORF. Sämtliche Extinktionen wurden an ZEISS-Spektralphotometern (mit Küvettenautomatik und 25°C temperiertem Küvettenhalter) ermittelt. Die Messungen erfolgten in einer Glasküvette von 1 cm Schichtdicke, gegen Luft und bei 340 nm Wellenlänge.

Die Werte wurden durch Referenzuntersuchungen belegt und durch Kontrolluntersuchungen überprüft.

4.2.1 Bestimmung der Pyruvatkinase

1. Prinzip:
   Die PK-Aktivität kann in der mit Lactat-Dehydrogenase, LDH gekoppelten Reaktion über die NAD-Bildung optisch gemessen werden.

(1) $$\text{PEP} + \text{ADP} \underset{\text{Mg}^{2+},\ \text{K}^{+}}{\overset{\text{PK}}{\rightleftharpoons}} \text{Pyruvat} + \text{ATP}$$

(2) $$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^{+} \overset{\text{LDH}}{\longleftrightarrow} \text{L-Lactat} + \text{NAD}^{+}$$

2. Notwendige Reagentien und Herstellung der Lösungen:

   I. Triäthanolamin-Puffer (0,16 M Triäthanolamin; 0,12 M KCl; 21 mM $MgSO_4$; 1,3 mM EDTA; pH = 7,5): 2,2 g Triäthanolamin-hydrochlorid + 0,7 g KCl + 0,4 g $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ + 40 mg EDTA-Na_2H_2 mit 50 ml Wasser lösen, mit 0,1 N NaOH auf pH = 7,5 einstellen und ad 75 ml mit Wasser auffüllen.

II. NADH/PEP (6 mM NADH; 32 mM PEP):
10 mg NADH-Na_2, 45 mg PEP-$(CHA)_3$ und 10 mg $NaHCO_3$ mit 3 ml Wasser lösen.

III. LDH (0,5 mg/ml):
Stammsuspension mit 3,2 M Ammoniumsulfat-Lösung entsprechend verdünnen.

IV. ADP (0,1 M):
162 mg ADP-Na_2 und 30 mg $NaHCO_3$ mit 3 ml Wasser lösen.

V. Kochsalz-Lösung(0,9 proz. NaCL):
0,9 g NaCl mit 100 ml Wasser lösen.

3. Spezifität der Methode:
Da die Reaktion mit ADP-Lösung gestartet wird, können alle störenden Substanzen vor der Pyruvatkinase-Reaktion umgesetzt werden und die Bestimmung wird für Pyruvatkinase spezifisch.

4. Bestimmungsansatz:
Meßstrahlung: 340 nm; Schichtdicke: 1 cm; Testvolumen: 3,25 ml; Temperatur 25°C; Messung gegen Luft.
Lösung vor Versuchsbeginn auf 25°C bringen.

in Reagensgläser pipettieren:		
Puffer	(I)	2,50 ml
NADH/PEP-Lösung	(II)	0,10 ml
Plasma		0,50 ml
LDH-Suspension	(III)	0,05 ml
mischen, ca. 5 min. bei 25°C im Wasserbad stehen lassen. In Küvette gießen, Extinktion E_1 messen, bei 25°C stehen lassen. Genau 10 min. nach erster Ablesung Extinktion E_2 messen.		
ADP-Lösung	(IV)	0,10 ml
mischen und Extinktion E_3 messen, bei 25°C stehen lassen. Genau 10 min nach dritter Ablesung Extinktion E_4 messen. $\Delta E = (E_3 - E_4) - (E_1 - E_2)$.		

5. Berechnung (für 340 nm):
   Volumenaktivität = $104,5 \cdot \Delta E$ U/l

6. Normalwerte:
   Im menschlichen Serum bis 26 U/l

4.2.2 Enzymatische Bestimmung von Citrat im Blut

1. Prinzip:
   Citratlyase katalysiert das Gleichgewicht zwischen Citrat, Acetat und Oxalacetat. Citratlyasepräparate aus Aerobacter aerogenes enthalten noch Oxalacetatdecarboxylase, darüber hinaus wird Oxalacetat auch spontan decarboxyliert. Um sowohl Oxalacetat als auch Pyruvat vollständig zu erfassen, verwendet man als Indikatorenenzyme MDH = Malatdehydrogenase und LDH = Lactatdehydrogenase. Die Abnahme der NADH-Konzentration, gemessen an der Abnahme der Extinktion bei 340 nm, ist ein Maß für die umgesetzte Citratmenge.

$$\text{Citrat} \xrightarrow{\text{Citratlyase}} \text{Oxalacetat} + \text{Acetat}$$

$$\text{Oxalacetat} \xrightarrow[\text{decarboxylase}]{\text{O.A.}} \text{Pyruvat} + CO_2$$

$$\text{Pyruvat} + \text{Oxalacetat} + 2\,\text{NADH} + 2H^+ \xrightarrow[\text{MDH}]{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{Malat} + 2\,NAD^+$$

2. Notwendige Reagentien und Herstellungen der Lösungen:
   a) $ZnCl_2$/Triäthanolamin-Puffer (0,1 M Tra, pH 7,6; 0,2 mM $ZnCl_2$): 14,9 g Triäthanolamin in 750 ml Wasser lösen, mit konz. HCl auf pH = 7,6 einstellen, mit Wasser auf 1000 ml verdünnen, in dieser Lösung 0,027 g $ZnCl_2$ lösen.

b) Reduziertes NADH (10 mM β-NADH)
16 mg NADH-Na_2 und 15 mg $NaHCO_3$ mit 2 ml Wasser lösen.

c) LDH/MDH-Deydrogenase (je 2 mg Protein/ml)
Stammsuspension mit 3,2 M Ammoniumsulfat-Lösung entsprechend verdünnen und mischen.

d) Citratlyase, CL (50 - 100 U/ml)
21 mg Lyophilisat (5 mg Enzymprotein) mit 0,5 ml Wasser lösen.

e) Es ist darauf zu achten, daß zur Herstellung sämtlicher Lösungen nur doppelt destilliertes Wasser verwendet wird.

3. Spezifität der Methode:
Citratlyase ist spezifisch für Citrat. Substanzen des Tricarbonsäurecyclus und verwandte Substanzen werden nicht umgesetzt.

4. Bestimmungsansatz:
Testvolumen: 3 ml; Schichtdicke: 1 cm; Messung gegen Luft und bei Raumtemperatur. Meßstrahlung: 340 nm.

in die Küvette pipettieren		
Probe		0,1 ml
$ZnCl_2$/Tra-Puffer	(I)	2,8 ml
NADH-Lösung	(II)	0,06 ml
sorgfältig mischen; Extinktion E_1 ablesen		
LDH/MDH-Lösung	(III)	0,02 ml
mischen, nach ca. 3 Min. konstanten Endwert E_2 ablesen. $E_1 - E_2 = \Delta E_1$ gibt den Gehalt an Pyruvat und Oxalacetat der Probe an.		
CL-Lösung	(IV)	0,02 ml
mischen, nach ca. 10 Min. konstante Extinktion E_3 ablesen. $E_2 - E_3 = \Delta E_2$ geht in die Berechnung ein.		

5. Berechnung (für 340 nm):

$c = \Delta E \cdot f \cdot$ Verdünnungsfaktor (µMol/ml)

$c = \Delta E \cdot 10{,}7$ (µMol/ml)

6. Normalwerte (DIEM 1975):
Im menschlichen Serum für Erwachsene:
0,076 - 0,152 mMol/l
(1,6 - 3,2 mg/100 ml)

4.2.3. Enzymatische Bestimmung von Isocitrat im Blut

1. Prinzip:
Eine sichere Bestimmungsmethode für Isocitrat fußt auf der Messung der Reduktion von NADP durch Isocitrat-Dehydrogenase ICDH.

$$\text{Isocitrat} + \text{NADP}^+ \xrightleftharpoons{\text{ICDH}} \alpha\text{-Ketoglutarat} + CO_2 + \text{NADPH} + H^+$$

Das Gleichgewicht liegt weit auf der rechten Seite.

2. Notwendige Reagentien und Herstellung der Lösungen:
a) Tris-Puffer (Trishydroxymethyl-aminomethan 0,1M; pH = 7,4)
6,043 g Tris in 100 ml Wasser lösen; 0,186 g EDTA-$Na_2H_2 \cdot 2\ H_2O$ zugeben; pH mit 2 N HCl auf 7,4 bringen (Glaselektrode), mit H_2O ad 500 ml auffüllen.

b) Mangansulfat (20 mM)
67,6 mg $MnSO_4 \cdot H_2O$ mit Wasser ad 20 ml lösen.

c) NADP (ca. 5 mM β NADP)
12 mg NADP-Na_2H in 3 ml Tris-Puffer lösen.

d) Isocitratdehydrogenase ICDH (ca. 8 U/ml)
Handelspräparat mit 50 % Glycerin entsprechend verdünnen. Lösung täglich frisch ansetzen.

3. Spezifität der Methode:
ICDH reagiert außer mit Isocitrat mit keiner anderen in biologischem Material vorkommenden Substanz.

4. Bestimmungsansatz:
Testvolumen: 1,65 ml; Schichtdicke: 1 cm; Messung gegen Luft und bei Raumtemperatur. Meßstrahlung: 340 nm.

in die Küvette pipettieren		
Pufferlösung	(I)	1,00 ml
Mn^{2+}-Lösung	(II)	0,20 ml
NADP-Lösung	(III)	0,05 ml
ICDH-Lösung	(IV)	0,01 - 0,02 ml
Wasser		0,29 - 0,28 ml
gut mischen, nach Konstantwerten der Extinktion (höchstens 3 Min.) deren Wert E_1 ablesen.		
Probe		0,10 ml
gut mischen; nach Ablauf der Reaktion (1-2 Min.) Extinktion E_2 ablesen. Der Endwert darf sich in 5 Min. höchstens um 1 % ändern ("Rückschleich") $\Delta E = E_2 - 0{,}94\ E_1$ geht in die Berechnung ein.		

5. Berechnung (für 340 nm):
Konzentration $c = \Delta E \cdot f \cdot$ Verdünnungsfaktor (µMol/ml)
$c = \Delta E \cdot 5{,}88$ (µMol/ml)

4.2.4 Bestimmung der Isocitrat-Dehydrogenase

1. Prinzip:
An hochgereinigten Enzympräparaten wurde Identität des Proteins für die Dehydrogenase- und die Decarboxylase-Aktivität bewiesen. Die pro Zeiteinheit umgesetzte Isocitrat-Menge, gemessen an der Zunahme der NADPH-Extinktion, ist ein Maß für die ICDH-Aktivität.

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + CO_2 + NADPH + H^+ \xrightarrow[Mn^{++}]{ICDH} \text{Isocitrat} + NADP^+$$

2. Notwendige Reagentien und Herstellung der Lösungen:
Alle Lösungen mit frisch bereitetem, doppelt destilliertem Wasser herstellen.

a) Puffer/Substrat (0,1 M Triäthanolamin-Puffer, pH = 7,5; 4,6 mM DL-Isocitrat; 52 mM NaCl):
1,40 g Triäthanolamin-hydrochlorid, 225 mg NaCl und 100 mg DL-Isocitrat-$Na_3 \cdot 2\ H_2O$ in 50 ml Wasser lösen, mit ca. 2 ml 1 N NaOH pH = 7,5 einstellen und mit Wasser ad 75 ml auffüllen.

b) NADP/$MnSO_4$ (10 mM NADP; 0,12 M $MnSO_4$):
26 mg NADP-Na_2H und 60 mg $MnSO_4 \cdot H_2O$ mit 3 ml Wasser lösen.

3. Spezifität der Methode:
Das Enzym reagiert spezifisch mit D-Isocitrat und NADP. L-Isocitrat und cis-Aconitat können D-Isocitrat nicht ersetzen, ebensowenig kann NADP durch NAD ersetzt werden.

4. Bestimmungsmethode:
Meßstrahlung: 340 nm; Schichtdicke: 1 cm; Testvolumen: 3,10 ml; 25°C; Messung gegen Luft.
Lösungen vor Versuchsbeginn auf 25 °C bringen.

In die Küvette pipettieren:		
Puffer/Substrat-Lösung	(I)	2,50 ml
Probe		0,50 ml
mischen, ca. 5 min bei 25°C stehen lassen		
NADP/Mn^{2+}-Lösung	(II)	0,10 ml
Mischen, Extinktion ablesen und Stoppuhr drücken. Nach genau 1,2 und 3 min Ablesung wiederholen und Mittelwert der Extinktionsdifferenzen bilden (ΔE/min).		

5. Berechnung (für 340 nm):
   Volumenaktivität = 997 · Δ E/Min U/l

6. Normalwerte:
   Im menschlichen Serum bei Erwachsenen 1 - 4 U/l.

4.2.5 Bestimmung des Haemoglobins und des Haematokrits

Haemoglobin und Haematokrit wurden aus dem Vollblut mit dem Coulter-Counter im Routinelabor der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen bestimmt.

4.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Aus den erhaltenen Meßdaten wurden zunächst Mittelwerte, Standardabweichungen und Varianzen ermittelt.

Um feststellen zu können, ob die quantitativen Veränderungen der einzelnen Parameter während des Beobachtungszeitraums als signifikant zu bezeichnen sind, wurden die Daten im Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen statistisch ausgewertet. Als Signifikanzniveau wurde 5 % vorgegeben und die "multivariate Profilanalyse" (Hotelling-Test) zur Hypothesenprüfung eingesetzt. Dabei wurden die aus den Meßdaten gewonnenen Profile[1)] auf Fluktuationen zwischen den verschiedenen Zeitpunkten anhand des Vergleichs mit einem "mittleren Profil" untersucht. Voraussetzung für die Profilanalyse ist das Vorliegen einer Normalverteilung, die auf Grund der relativ geringen Anzahl von Patienten jedoch nicht überprüft werden konnte.

1) Profil ≙ Schwankungen eines Parameters während der vier Blutentnahmezeitpunkte vor, 5 , 30 und 60 Minuten nach Lorazepaminjektion.

5. ERGEBNISSE

Sämtliche Daten wurden vor oder nach intravenöser Injektion von 4 mg Lorazepam im Serum oder Plasma ermittelt.

Untersuchte Parameter

- Enzyme:	Pyruvatkinase	(A)
	Isocitratdehydrogenase	(D)
- Substrat:	Citrat	(B)
	Isocitrat	(C)
- Haemoglobin		(Hb)
- Haematokrit		(Hk)

Blutentnahmezeitpunkte

- direkt vor Lorazepaminjektion	(1 oder 0')
- 5 Minuten nach Lorazepaminjektion	(2 oder 5')
- 30 Minuten nach Lorazepaminjektion	(3 oder 30')
- 60 Minuten nach Lorazepaminjektion	(4 oder 60')

Patientenzahl

(A)	Pyruvatkinase	25 Patienten
(B)	Citrat	20 Patienten
(C)	Isocitrat	26 Patienten
(D)	Isocitratdehydrogenase	26 Patienten
(Hb)	Haemoglobin	13 Patienten
(Hk)	Haematokrit	13 Patienten

Durch Fehler bei der Blutentnahme oder bei den klinisch-chemischen Bestimmungen ergaben sich für die verschiedenen Parameter unterschiedliche Patientenzahlen.

5.1 KONZENTRATIONEN BZW. AKTIVITÄTEN VOR UND NACH INTRAVENÖSER INJEKTION VON 4 mg LORAZEPAM

Tabelle 2: KONZENTRATION DER PYRUVATKINASE IM BLUT (U/l)

Vp = Versuchsperson, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

VP	0'	5'	30'	60'
01	8,1	6,1	9,3	---
02	10,5	10,2	8,9	8,9
03	11,5	10,5	10,2	10,2
04	28,7	32,6	33,6	32,6
05	17,0	16,1	15,1	16,0
06	15,5	13,6	13,8	13,8
07	16,9	16,0	15,4	15,2
08	10,9	11,2	11,1	11,1
09	11,7	11,8	11,7	11,8
10	14,5	13,7	14,4	13,2
11	14,3	14,4	14,3	14,3
12	12,0	11,1	11,3	10,4
13	11,1	11,1	10,0	10,5
14	10,6	10,4	10,6	11,4
15	14,2	14,6	14,0	14,4
16	14,0	13,8	13,2	13,2
17	14,2	15,2	16,3	16,0
18	9,5	9,6	10,4	10,3
19	20,9	20,7	20,4	21,0
20	15,7	15,6	15,3	14,9
21	10,2	12,0	12,3	13,2
22	11,1	11,1	9,2	10,1
23	26,1	26,9	25,1	25,0
24	15,1	14,8	14,7	15,1
25	10,3	10,8	9,3	9,8
MW	14,44	14,49	14,19	14,27
s	4,86	5,42	5,55	5,36

Bei der Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung im Rahmen der Profilanalyse wurde die Vp 1 nicht berücksichtigt.

Tabelle 3: KONZENTRATION VON CITRAT IM BLUT (µMol/ml)

Vp = Versuchsperson, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

Vp	0'	5'	30'	60'
01	0,096	0,096	0,101	0,099
02	0,149	0,149	0,147	0,149
03	0,149	0,145	0,145	0,145
04	0,128	0,126	0,128	0,126
05	0,142	0,142	0,145	0,149
06	0,136	0,136	0,149	0,149
07	0,142	0,149	0,147	0,144
08	0,106	0,108	0,114	0,114
09	0,144	0,146	0,142	0,142
10	0,125	0,128	0,120	0,120
11	0,120	0,125	0,120	0,120
12	0,144	0,142	0,149	0,147
13	0,139	0,144	0,144	0,146
14	0,135	0,135	0,136	0,135
15	0,128	0,136	0,136	0,130
16	0,149	0,145	0,145	0,146
17	0,149	0,149	0,147	0,149
18	0,120	0,125	0,125	0,120
19	0,142	0,142	0,149	0,144
20	0,132	0,128	0,126	0,136
MW	0,134	0,135	0,136	0,136
s	0,015	0,014	0,014	0,015

Tabelle 4: KONZENTRATION VON ISOCITRAT IM BLUT (µMol/ml)

Vp = Versuchsperson, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

Vp	0'	5'	30'	60'
01	0,440	0,470	0,420	0,440
02	0,334	0,350	0,338	0,360
03	0,339	0,350	0,360	0,363
04	0,335	0,313	-----	-----
05	0,337	0,325	0,320	0,336
06	0,398	0,414	0,401	0,429
07	0,405	0,428	0,424	0,403
08	0,338	0,342	0,345	0,339
09	0,393	0,402	0,382	0,407
10	0,392	0,405	0,403	0,393
11	0,529	0,540	0,522	0,531
12	0,445	0,441	0,429	0,438
13	0,397	0,384	0,381	0,376
14	0,420	0,418	0,410	0,424
15	0,474	0,482	0,462	0,468
16	0,376	0,364	0,382	0,370
17	0,385	0,382	0,390	0,392
18	0,318	0,329	0,324	0,332
19	0,518	0,516	0,518	0,515
20	0,530	0,532	0,525	0,536
21	0,501	0,497	0,497	-----
22	0,490	0,502	0,498	-----
23	0,528	0,524	0,524	0,521
24	0,528	0,527	0,522	0,523
25	0,488	0,482	0,495	0,480
26	0,520	0,523	0,515	0,520
MW	0,427	0,432	0,426	0,430
s	0,073	0,073	0,070	0,069

Bei der Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung im Rahmen der Profilanalyse wurden die Vp 4, 21 und 22 nicht berücksichtigt.

Tabelle 5: KONZENTRATION DER ISOCITRATDEYHDROGENASE IM BLUT (U/l)

Vp = Versuchsperson, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

Vp	0'	5'	30'	60'
01	0,99	0,99	0,99	0,99
02	0,99	0,99	0,99	0,99
03	1,39	1,42	1,39	1,39
04	0,99	0,99	0,99	0,99
05	1,80	2,05	1,80	1,80
06	0,99	0,99	0,90	0,99
07	1,33	0,99	0,99	1,33
08	2,03	2,03	2,03	2,03
09	1,02	1,02	1,02	0,99
10	1,39	1,39	1,39	1,42
11	1,39	1,49	1,42	1,42
12	1,00	1,00	1,00	1,00
13	1,39	1,20	1,39	1,20
14	2,03	2,03	2,03	2,19
15	1,49	1,39	1,20	1,49
16	1,99	1,99	1,80	1,99
17	2,99	2,99	2,99	2,74
18	2,99	2,99	2,99	3,09
19	0,99	0,99	0,99	0,99
20	2,19	1,99	1,99	2,29
21	1,32	1,42	1,52	1,32
22	1,02	1,02	1,02	1,02
23	6,18	5,98	5,78	6,18
24	0,99	0,99	0,99	0,99
25	2,03	2,03	2,03	2,03
26	1,80	1,80	1,99	1,80
MW	1,72	1,70	1,68	1,72
s	1,08	1,06	1,02	1,08

Tabelle 6: HAEMOGLOBIN IN g %

Vp = Versuchsperson, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

Vp	0'	5'	30'	60'
01	13,1	13,5	13,3	13,1
02	10,5	11,2	10,7	12,0
03	13,6	13,2	12,8	13,0
04	10,8	10,1	9,9	9,9
05	15,0	14,6	14,6	14,6
06	11,1	9,7	10,0	10,5
07	14,9	14,7	14,7	14,3
08	14,4	14,1	17,6	15,3
09	8,9	8,9	8,3	8,6
10	16,3	16,3	15,9	15,9
11	14,4	14,3	14,0	10,7
12	16,0	15,9	15,5	15,4
13	16,3	15,8	16,2	15,8
MW	13,49	13,25	13,35	13,01
s	2,44	2,49	2,84	2,47

Tabelle 7: HAEMATOKRIT IN %

Vp = Versuchsperson, MW = Mittelwert, s = Standardabweichung

Vp	0'	5'	30'	60'
01	37,3	39,3	37,1	38,3
02	30,6	32,0	30,7	32,8
03	38,2	36,5	35,0	36,4
04	30,8	29,2	28,6	28,4
05	42,5	41,0	39,9	40,1
06	33,6	29,2	31,7	32,7
07	44,3	45,5	46,4	44,7
08	44,8	43,2	52,7	47,1
09	28,5	28,3	26,4	25,6
10	50,2	49,6	48,3	48,8
11	44,8	43,5	42,0	32,6
12	48,7	48,3	46,6	47,5
13	48,1	45,1	46,7	45,2
MW	40,19	39,29	39,39	38,48
s	7,49	7,53	8,48	7,75

5.2 TABELLARISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER PROFIL-ANALYSE

Tabelle 8: MITTELWERTE ($\bar{x}$) UND STANDARDABWEICHUNGEN ($s_{\bar{x}}$) DER KONZENTRATIONEN BZW. AKTIVITÄTEN VOR UND NACH LORAZEPAMINJEKTION

	t	A (U/l)	B (µMol/ml)	C (µMol/ml)	D (U/l)	Hb g%	Hk %
$\bar{x}$	1	14,44	0,134	0,427	1,72	13,49	40,19
	2	14,49	0,135	0,432	1,70	13,25	39,29
	3	14,19	0,136	0,426	1,68	13,35	39,39
	4	14,27	0,136	0,430	1,72	13,01	38,48
$s_{(\bar{x})}$	1	4,86	0,015	0,073	1,08	2,44	7,49
	2	5,42	0,014	0,073	1,06	2,49	7,53
	3	5,55	0,014	0,070	1,02	2,84	8,48
	4	5,36	0,015	0,069	1,08	2,47	7,75

t: 1 = 0 min bzw. vor Lorazepaminjektion
2 = 5 min nach Lorazepaminjektion
3 = 30 min nach Lorazepaminjektion
4 = 60 min nach Lorazepaminjektion

A: Pyruvatkinase-Aktivität in U/l
B: Citrat-Konzentration in µMol/ml
C: Isocitrat-Konzentration in µMol/ml
D: Isocitratdehydrogenase-Aktivität in U/l
Hb: Haemoglobin in g %
Hk: Haematokrit in %

Tabelle 9: MITTELWERTSDIFFERENZEN ($\bar{\Delta x}$) MIT STANDARDABWEICHUNG ($s_{\bar{\Delta x}}$) DER KONZENTRATIONEN BZW. AKTIVITÄTEN VOR UND NACH LORAZEPAMINJEKTION

	Δt	A (U/l)	B (µMol/ml)	C (µMol/ml)	D (U/l)	Hb g%	Hk %
$\bar{\Delta x}$	2-1	0,05	0,001	0,004	-0,02	-0,23	-0,90
	3-2	-0,30	0,001	-0,006	-0,02	0,09	0,11
	4-3	0,08	-0,0003	0,005	0,04	-0,34	-0,92
$s_{(\bar{\Delta x})}$	2-1	1,11	0,004	0,011	0,11	0,51	1,77
	3-2	0,83	0,005	0,014	0,10	1,07	3,17
	4-3	0,58	0,004	0,013	0,16	1,20	3,22
p		<0,367	<0,305	<0,230	<0,530	<0,400	<0,317
F		1,110	1,307	1,922	0,757	1,084	1,337

t: 1 = 0 min bzw. vor Lorazepaminjektion
2 = 5 min nach Lorazepaminjektion
3 = 30 min nach Lorazepaminjektion
4 = 60 min nach Lorazepaminjektion

A: Pyruvatkinase-Aktivität in U/l
B: Citrat-Konzentration in µMol/ml
C: Isocitrat-Konzentration in µMol/ml
D: Isocitratdehydrogenase-Aktivität in U/l
Hb: Haemoglobin in g%
Hk: Haematokrit in %

Tabelle 10: SIMULTANE 95%-KONFIDENZINTERVALLE[1]

Pyruvatkinase (U/l)		
1/2	-0,78	+0,67
1/3	-0,75	+1,24
1/4	-0,76	+1,10
2/3	-0,24	+0,84
2/4	-0,26	+0,71
3/4	-0,45	+0,30

Citrat (µMol/ml)		
1/2	-0,004	+0,002
1/3	-0,006	+0,002
1/4	-0,005	+0,001
2/3	-0,004	+0,003
2/4	-0,005	+0,003
3/4	-0,002	+0,003

Isocitrat (µMol/ml)		
1/2	-0,012	+0,003
1/3	-0,006	+0,009
1/4	-0,011	+0,005
2/3	-0,003	+0,015
2/4	-0,006	+0,009
3/4	-0,013	+0,004

Isocitratdeyhdrogenase (U/l)		
1/2	-0,04	+0,09
1/3	-0,04	+0,13
1/4	-0,05	+0,05
2/3	-0,04	+0,08
2/4	-0,10	+0,06
3/4	-0,14	+0,06

Haemoglobin (g%)		
1/2	-0,29	+0,75
1/3	-0,95	+1,23
1/4	-0,72	+1,67
2/3	-1,17	+0,99
2/4	-0,92	+1,41
3/4	-0,87	+1,55

Haematokrit (%)		
1/2	-0,90	+2,70
1/3	-2,23	+3,81
1/4	-1,97	+5,39
2/3	-3,32	+3,10
2/4	-2,78	+4,39
3/4	-2,35	+4,18

1) 95%-Konfidenzintervall: Intervall, in dem der wirkliche Wert zu 95 % liegt.

5.3 GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER PROFILANALYSE

PYRUVATKINASE

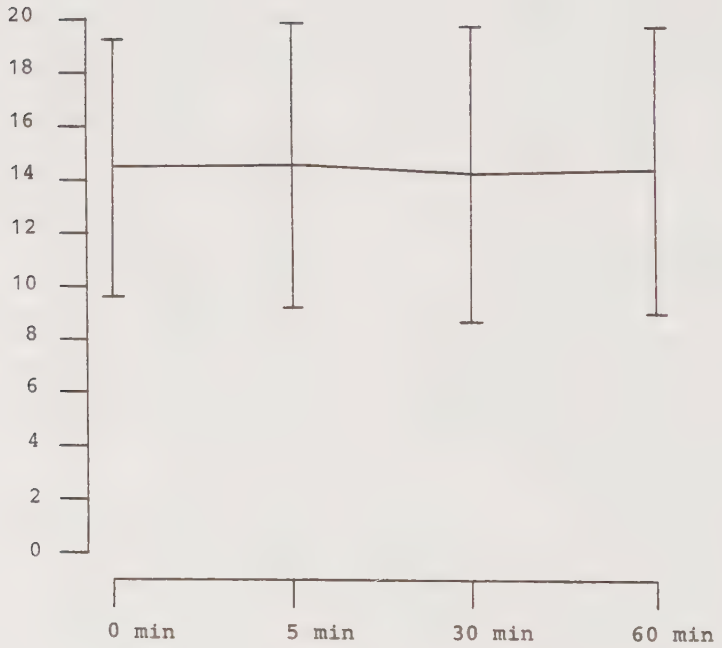

Abb. 7: Aktivität der Pyruvatkinase im Plasma vor und nach Lorazepamapplikation

Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in U/l
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg Lorazepam

PYRUVATKINASE

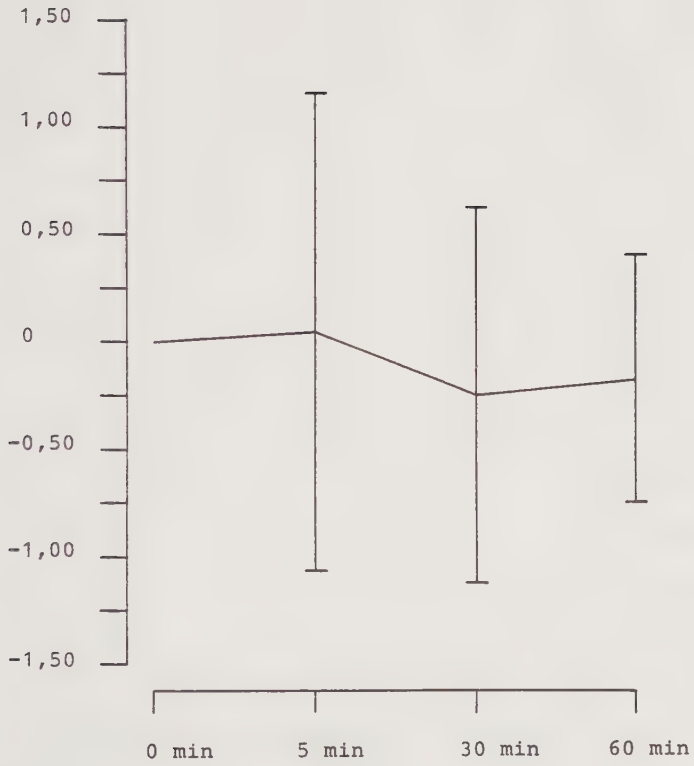

Abb. 8: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Profilanalyse für die Pyruvatkinase

Aufgetragen sind die Mittelwertsdifferenzen mit Standardabweichung in U/l zu den verschiedenen Zeitpunkten (siehe Tabelle 9 auf S. 70)

CITRAT

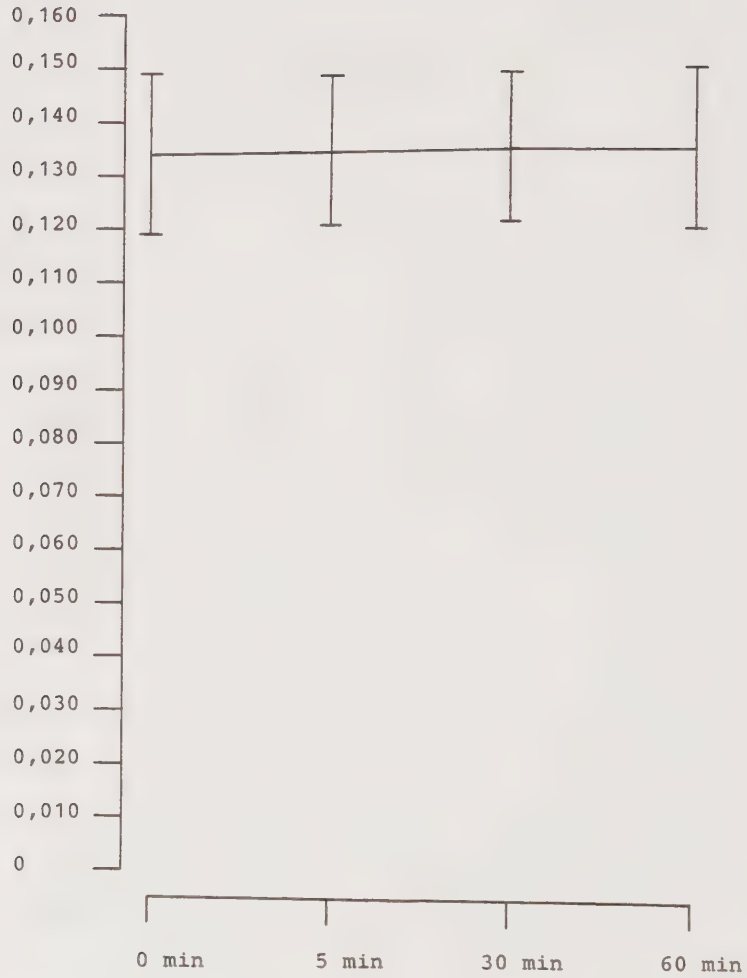

Abb. 9: Konzentration von Citrat im Serum vor und nach Lorazepamapplikation

Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in µMol/ml
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg Lorazepam

CITRAT

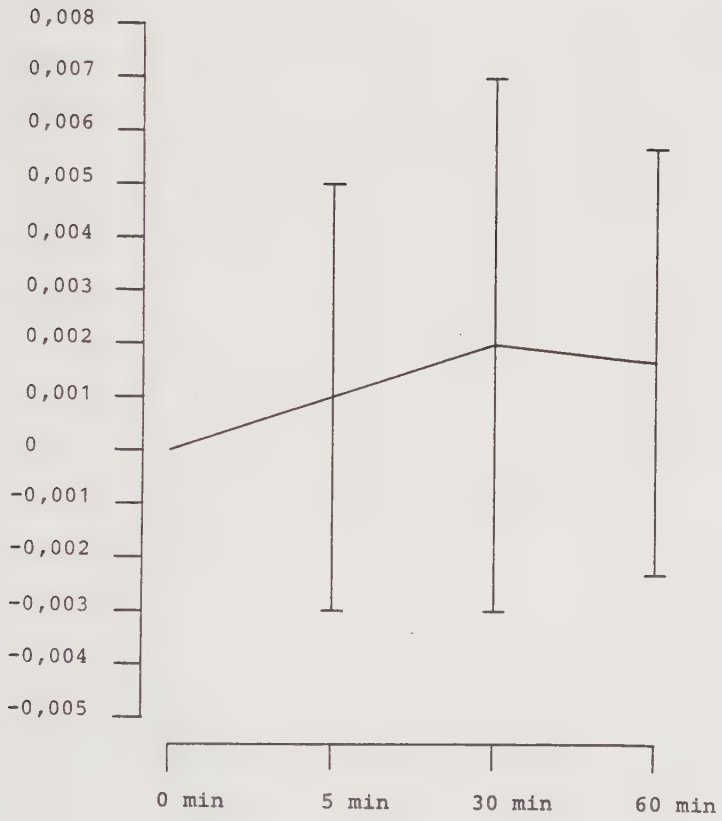

Abb. 10: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Profilanalyse für Citrat

Aufgetragen sind die Mittelwertsdifferenzen mit Standardabweichung in µMol/ml zu den verschiedenen Zeitpunkten (siehe Tabelle 9 auf S. 70)

ISOCITRAT

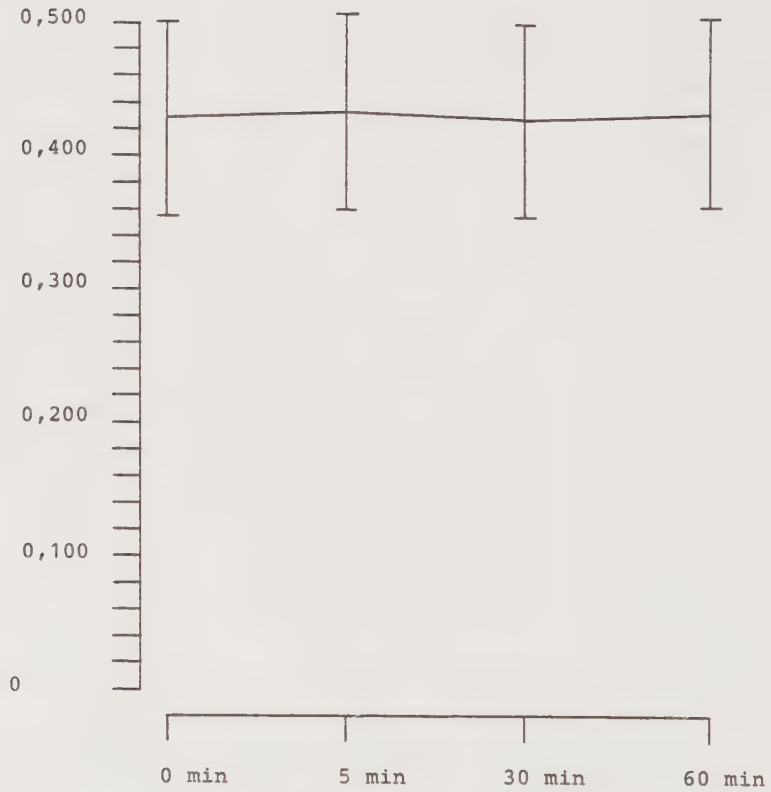

Abb. 11: Konzentration von Isocitrat im Serum vor und nach Lorazepamapplikation

Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in µMol/ml
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg Lorazepam

ISOCITRAT

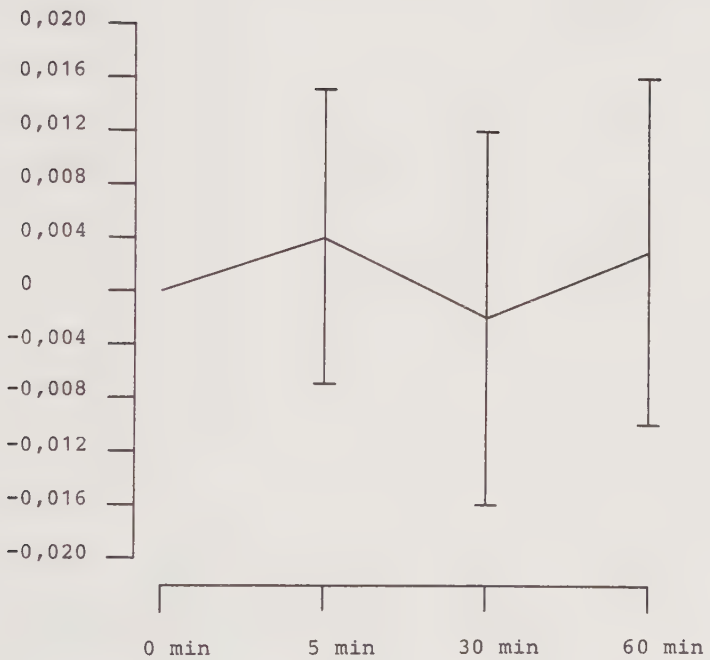

Abb. 12: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Profilanalyse für Isocitrat

Aufgetragen sind die Mittelwertsdifferenzen mit Standardabweichung in µMol/ml zu den verschiedenen Zeitpunkten (siehe Tabelle 9 auf S. 70)

ISOCITRATDEHYDROGENASE

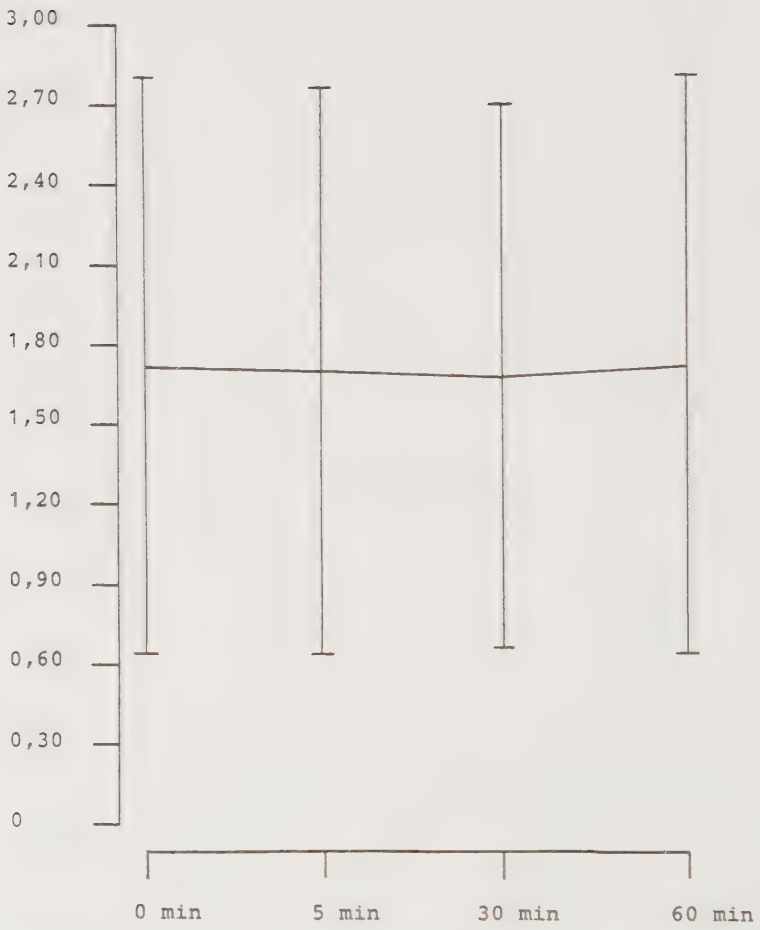

Abb. 13: Aktivität der Isocitratdehydrogenase im Plasma vor und nach Lorazepamapplikation

Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in U/l
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg Lorazepam

ISOCITRATDEHYDROGENASE

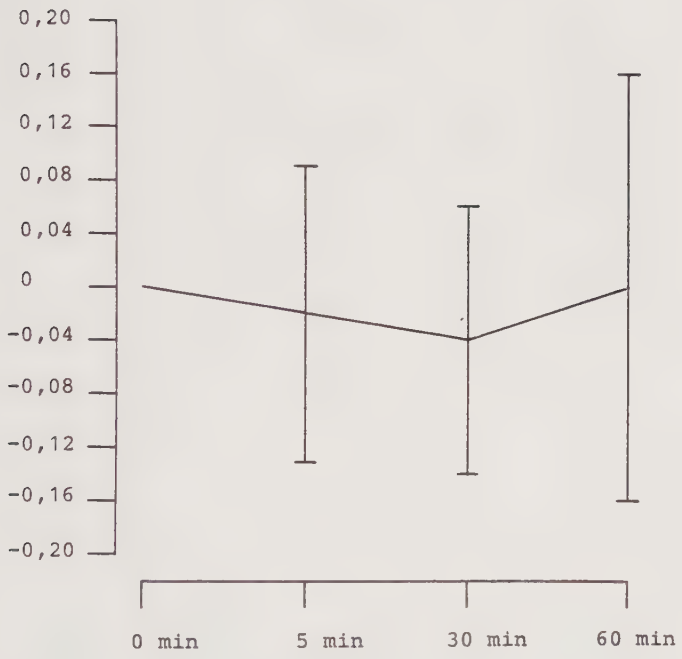

Abb. 14: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Profilanalyse für die Isocitratdehydrogenase

Aufgetragen sind die Mittelwertsdifferenzen mit Standardabweichung in U/l zu den verschiedenen Zeitpunkten (siehe Tabelle 9 auf S. 70)

HAEMOGLOBIN

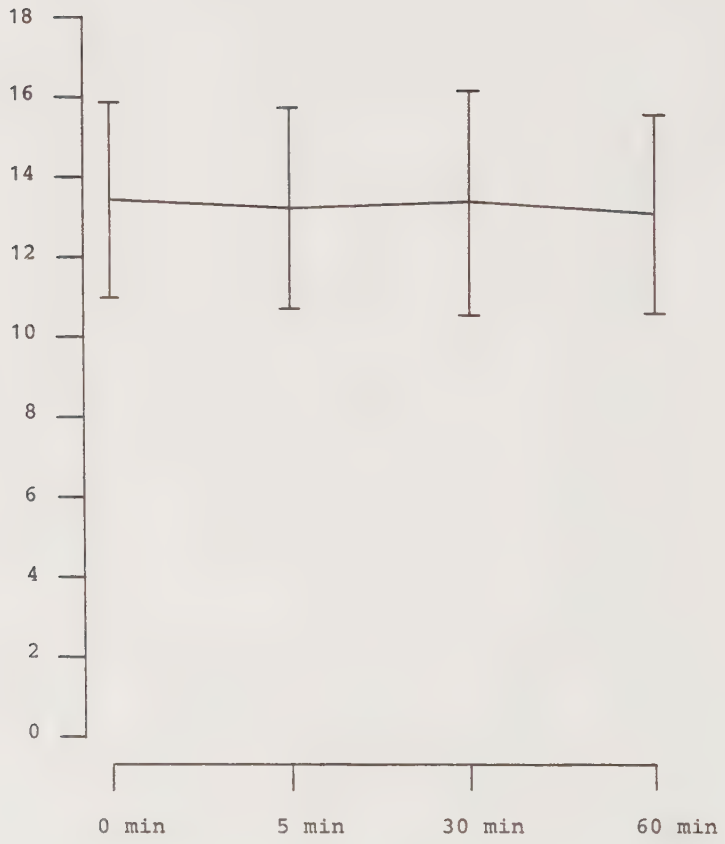

Abb. 15: Konzentration von Haemoglobin im Plasma vor und nach Lorazepamapplikation

Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in g%
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg Lorazepam

HAEMOGLOBIN

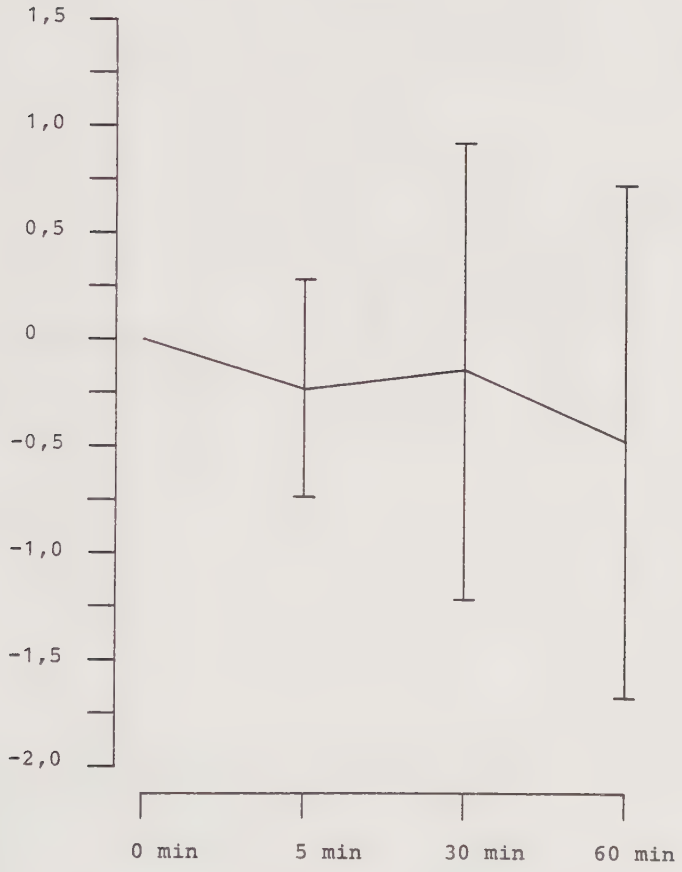

Abb. 16: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Profilanalyse für das Haemoglobin

Aufgetragen sind die Mittelwertsdifferenzen mit Standardabweichung in g% zu den verschiedenen Zeitpunkten (siehe Tabelle 9 auf S. 70)

HAEMATOKRIT

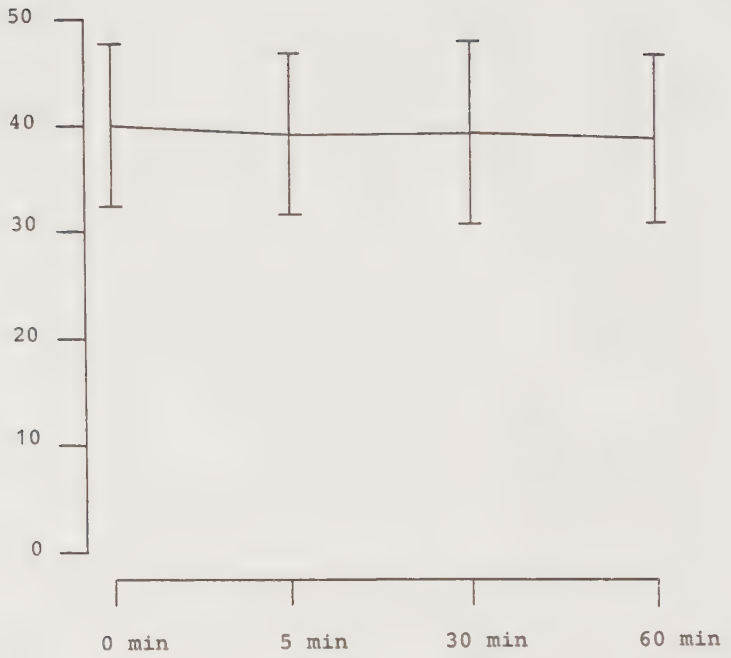

Abb. 17: Volumenprozente von Haematokrit im Plasma vor und nach Lorazepamapplikation

Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in %
Abszisse Minuten nach Injektion von 4 mg Lorazepam

HAEMATOKRIT

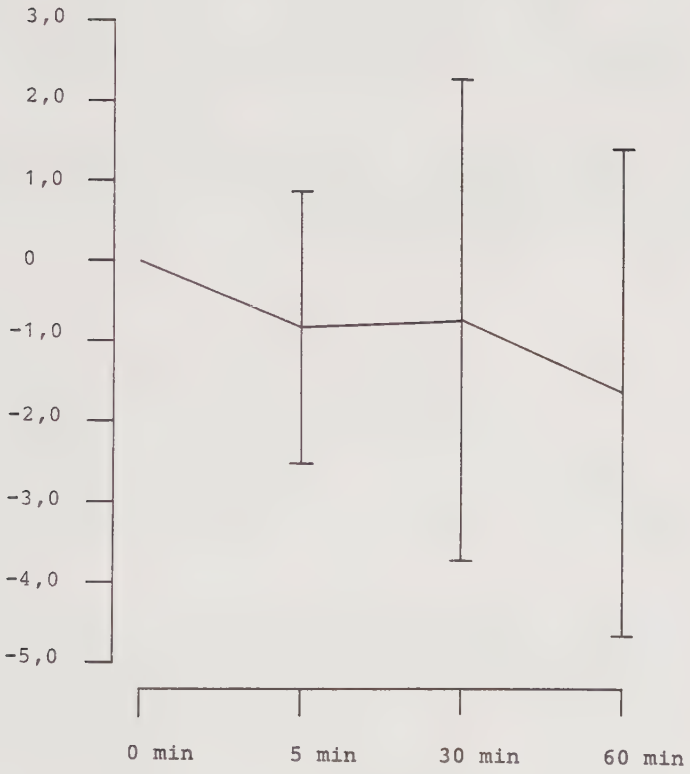

Abb. 18: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Profilanalyse für den Haematokrit

Aufgetragen sind die Mittelwertsdifferenzen mit Standardabweichung in % zu den verschiedenen Zeitpunkten (siehe Tabelle 9 auf S. 70)

5.4 STATISTISCHE BEURTEILUNG

Sowohl die Ausgangswerte als auch die Werte nach Lorazepam-injektion bewegen sich im Normalbereich. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes blieben die Konzentrationen der Substrate sowie die Aktivitäten der Enzyme nahezu unverändert.

Die Profilanalyse (siehe 4.3) ergab bei keinem Parameter Hinweise auf signifikant unterschiedliche Verläufe der Profile. D.h.: Aus dem Vergleich der aus den 4 Entnahmezeitpunkten gewonnen Profile mit einem "mittleren Profil" läßt sich weder für die Pyruvatkinase noch für die Parameter des Citratcyclus eine signifikante Änderung nachweisen.

Für die Haemoglobin- und Haematokritkonzentrationen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen, sodaß keine Hämodilution stattgefunden hat.

6. DISKUSSION

6.1 METHODIK

Bevor die erhaltenen Ergebnisse diskutiert werden, sollten erst ein paar allgemeine Bemerkungen gemacht werden. Wie jede Arbeit stellt auch diese einen Kompromiß zwischen dem technisch und zeitlich Möglichen gegenüber dem Wünschenswerten dar. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, sollten möglichst viele Parameter bestimmt werden. Da schon rein technisch im Labor nicht alle Substrate und Fermete des Kohlenhydratstoffwechsels, insbesondere der Glycolyse und des Citratcyclus, bestimmt werden können, mußte eine Auswahl getroffen werden, in der Annahme, aus den Veränderungen dieser Parameter Rückschlüsse auf das Gesamtgeschehen machen zu können. Parallel zu dieser Arbeit bestimmte KANDEL (87) unter denselben Versuchsbedingungen an denselben Patienten weitere Parameter des Citratcyclus: α-Ketoglutarat, Fumarat, Malat und Malatdehydrogenase.

Die Auswahl der Blutentnahmezeitpunkte (0-, 5-, 30- und 60-Minuten nach intravenöser Lorazepaminjektion) erfolgte unter dem Gesichtspunkt, daß in diesem Zeitintervall mit den stärksten Konzentrationsveränderungen zu rechnen ist. Zu dieser Annahme veranlaßten uns folgende Literaturberichte von a) RUTISHAUSER (1963), b) CONNOR (1978) und c) COMER (1973):

a) Das Maximum der Konzentrationsveränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel nach Chlordiazepoxidapplikation fällt mit dem Beginn der Sedierung zusammen, oder anders formuliert, bei maximaler Sedierung sind die Veränderungen bereits wieder im Abklingen.

b) Nach Lorazepaminjektion kommt es nach einer Latenzphase von 15 - 30 Minuten zu einer stetigen Zunahme der klinischen Wirkung während der folgenden 15 - 30 Minuten.

c) Der Plasmaspiegel von intravenös verabreichtem Lorazepam bleibt nach leichtem Abfall während der ersten zwei

Minuten für etwa zwei Stunden konstant, um dann über ein bis zwei Tage kontinuierlich abzufallen. Da Benzodiazepine aber im Gegensatz zu anderen Medikamente (z.B. Glykoside) unübersichtliche Plasmaspiegel-Wirkzusammenhänge aufweisen (KLOTZ 1981, OCHS 1982), wurden im wesentlichen nur die Punkte a) und b) berücksichtigt.

Eine Untersuchung des Kohlenhydratstoffwechsels scheint deshalb von besonderem Interesse zu sein, da die vom ZNS benötigte Energie fast ausschließlich aus dem Glucosemetabolismus gewonnen wird (RUTISHAUSER 1963, BALAZS 1970, SAHA 1972, GEY 1973).

Auch die Beziehungen des Kohlenhydratstoffwechsels zum Lipidstoffwechsel sollten bei der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden, um der Verknüpfung der Glucoseutilisation mit der Fettmobilisation Rechnung zu tragen (KARLSON 1972, BUDDECKE 1973).
Während des Beobachtungszeitraums mußten insgesamt 10 - 20 ml physiologische NaCl-Lösung infundiert werden, um die punktierte Vene für die einzelnen Entnahmezeitpunkte durchgängig zu halten. Bei jeder Blutentnahme wurden daher zusätzlich das Hb und der Hk bestimmt, um eine mögliche Blutverdünnung durch die physiologische NaCl-Lösung auszuschließen.

6.2 ERGEBNISSE

Inwieweit ein Pharmakon direkt in den Metabolismus eingreift oder indirekt über eine Veränderung der hormonellen Stoffwechsellage oder des vegetativen Nervensystems, wird letztlich schwer zu beurteilen sein. Die metabolischen Veränderungen im Organismus nach Verabreichung eines zentral dämpfenden Medikamentes (in unserem Fall: Lorazepam) werden damit eher Resultate gleichzeitig ablaufender und ineinander greifender Reaktionen sein. Deshalb muß man sich bei der Beurteilung der Ergebnisse im klaren sein, daß hier ein Summenbild aller Veränderungen vorliegt.

So muß auch die Stoffwechselausgangslage des Patienten vor Narkoseeinleitung berücksichtigt werden. Sie ist durch eine "diabetogene Stoffwechselsituation" mit verminderter Insulinwirksamkeit und herabgesetzter Glucoseutilisation und dadurch bedingtem Blutzuckeranstieg und Zunahme von FFA geprägt (BUNKER 1963, RUTISHAUSER 1963, VAN BRUNT 1963, ALLISON 1969).

Streßfaktoren (Schmerz, Angst vor dem operativen Eingriff) und die praeoperative Nüchternheit lösen endokrine Reaktionen aus, die zu folgenden Veränderungen führen: Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit sofortiger Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und Stimulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (BUNKER 1963, ALLISON 1969, MAGBAGBEOLA 1974: siehe dazu Kapitel 3.2.2)

Die Steuerung von biologischen Prozessen über Hormone oder das vegetative Nervensystem erfolgt in der Regel über Veränderungen von Reaktionsgeschwindigkeiten (KREBS 1957): Werden Stoffwechselreaktionen durch Hormone oder Pharmaka verändert, so greifen diese meist an einer Schrittmacherreaktion an, gewöhnlich durch Aktivierung oder Hemmung von Fermenten (insbesondere: Schlüsselenzymen).

Die durch Flüssigkeits- und Nahrungskarenz bedingte Umstellung im Intermediärstoffwechsel ist diesbezüglich gekennzeichnet durch: Induktion der Schlüsselenzyme der Gluconeogenese (Pyruvatcarboxylase, Fructose-1,6-diPhosphatase) und Hemmung der Schlüsselenzyme der Glycolyse (Hexokinase, Pyruvatkinase, Phosphofructokinase).

Die erhöhte Inkretion der Nebennierenhormone bewirkt einen Proteinkatabolismus mit negativer Stickstoffbilanz, Störungen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels und Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt.

Katecholamin- und Glucocorticoidanstieg führen über gesteigerte Gluconeogenese und Glycogenolyse, herabgesetzter Glucoseutilisation sowie direkter Verminderung der Insulinsekretion durch Katecholamine, zu einem relativen Insulinmangel. Dieser wird durch die gleichzeitig gesteigerte Lipidmobilisation aus dem Fettgewebe mit einer Erhöhung von FFA verstärkt, indem hohe FFA-Konzentrationen zu einer direkten Hemmung von Insulin führen.

Auch der Umsatz im Citratcyclus wird durch Glucocorticoide reduziert. Durch Hemmung der oxydativen Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA verringert sich die Einschleusung von Glycolyseendprodukten in den Citratcyclus. Der damit verbundene Pyruvatanstieg kann durch eine verstärkte Gluconeogenese verhindert werden (GÖRITZ 1981).

Eine umfassende Arbeit zur Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels nach Lorazepamapplikation liegt bisher nicht vor. In diesem Zusammenhang finden sich auch nur wenig relevante Angaben über andere Benzodiazepine, sodaß ein Vergleich mit Neuroleptika und Barbituraten unternommen werden soll. Der Übersichtlichkeit halber soll sich dieser Vergleich auf Grundsätzliches beschränken, während detaillierte Ausführungen hierzu im Kapitel 3.2.2 gemacht wurden.

Eine der am häufigsten zu beobachtende Veränderung nach Anästhetika ist eine Hyperglycämie. Als Ursache dieser Blutzuckererhöhung kann für Neuroleptika (GEY 1965, HORODNICKI 1971) und Barbiturate (BUNKER 1963, RUTISHAUSER 1963, GEY 1965, BACHELARD 1966, CHAPMAN 1978) eine direkte Beeinflussung der Glycolyse durch Hemmung von Schlüsselenzymen (Angriffspunkt der Neuroleptika: Hexokinase; Angriffspunkt der Barbiturate: Phosphofructokinase) angenommen werden. HORODNICKI (1971) fand in seinen Versuchen bei mit Chlorpromazin behandelten Patienten eine Hemmung des Citratcyclus. Diese Umsatzerniedrigung des Citratcyclus konnte auch für Barbiturate festgestellt werden. BUNKER (1963), GOLDBERG (1966) und NILSSON (1970) erklären die Abnahme der Citratcyclusintermediate durch einen Mangel des Coenzyms NAD, das seinerseits durch Hemmung der Na-K-ATPase und damit beeinträchtigter oxydativer Phosphorylierung vermindert zur Verfügung steht.

Auch unter Benzodiazepinen (RUTISHAUSER 1963, YOUNG 1969, GEY 1973) konnte mehrfach eine Hyperglycämie beobachtet werden. Chlordiazepoxid und Diazepam führten in Untersuchungen von GEY (1973) zu kurzfristigen signifikanten Blutzuckeranstiegen, unveränderten Fructose-6-P und Glucose-6-P, leicht erhöhtem Fru-1,6-diP und nicht signifikant vermindertem Pyruvat und Lactat. Da aber keine gleichzeitige Hemmung von Glycolyseenzymen festgestellt werden konnte, wurden diese Ergebnisse mit einer erhöhten Glucoseaufnahme durch das ZNS erklärt. Diese Ergebnisse gehen mit Beobachtungen von YOUNG (1969) konform, der bei seinen Versuchen mit Mäusen Diazepam appliziert hat. RUTISHAUSER (1963) weist auf eine Beteiligung der Nebenniere hin, denn die durch Chlordiazepoxid verursachte Hyperglycämie konnte im Tierversuch durch Adrenalektomie verhindert werden. In einer Studie von DE CASTRO (1972) über Flunitrazepam konnte dieser Glucoseanstieg bestätigt werden; es kam außerdem zu keinerlei Veränderungen der Lactat- oder Pyruvatkonzentration. Auch VONTIN (1978), der den Einfluß von Flunitrazepam auf den Kohlenhydratstoffwechsel untersuchte, fand außer einer geringen Verminderung

von Pyruvat und Lactat keine Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Parameter des Lipidstoffwechsels zeigten dagegen signifikante Veränderungen: es kam zu einem kurzfristigen signifikanten Acetacetatanstieg, der durch eine vorübergehende"diabetogene Stoffwechsellage" mit katabolen Veränderungen im Fettstoffwechsel erklärt wird. Für die übrigen Parameter (FFA, Glycerin, Triglyceride, Phosphatide, Gesamtlipide) ergab sich eine signifikante Erniedrigung. Der Konzentrationsrückgang blieb allerdings in einem Bereich, der durch Hämodilution ausreichend erklärt werden konnte. Die gleichzeitig festgestellten Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit weisen auf eine Serumverdünnung hin, die durch Kompensation einer Flunitrazepam-induzierten Sympatholyse mit Vasodilatation verursacht sein sollen. Die geringfügig erniedrigten Parameter des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels sind vermutlich Folge einer medikamentenbedingten zentralen Depression, d.h., es resultiert eine der funktionellen Aktivität angepaßte Aktivitätsabnahme des Stoffwechsels. Befunde über einen reduzierten Gesamtumsatz (SCHMITZ 1977), Abnahme des Sauerstoffverbrauchs (SEITZ 1977) und verminderter venöser Sauerstoffausschöpfung (VONTIN 1977) scheinen diese Annahme zu bestätigen.

In der Literatur liegen bisher wenige Beobachtungen über eine Änderung im Metabolismus nach Lorazepamapplikation vor. Lediglich MAGBAGBEOLA (1974), der Lorazepam in einer Dosierung von 2 mg per os zur Praemedikation verabreichte, beschreibt eine deutliche Abnahme des Cortisols und des Blutzuckers im Vergleich zur Placebogruppe. Diese Veränderung dürfte Ausdruck einer ausgeprägten Anxiolyse mit damit verbundener neurovegetativer Stabilisierung sein.

In unseren Untersuchungen und auch in den dazu parallel durchgeführten Versuchen von KANDEL (87) zeigten sich keine der erwähnten möglichen Stoffwechselveränderungen, so daß wir die zitierten Versuchsergebnisse weder erhärten noch widerlegen können. Die in unserer Arbeit vorgefundenen

unveränderten Citrat- und Isocitratkonzentrationen sowie die unveränderte Aktivität der Isocitratdehydrogenase decken sich mit den Ergebnissen von KANDEL (87); seine untersuchten Parameter (Malat, Fumarat, α-Ketoglutarat und Malatdehydrogenase) zeigten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen, sodaß eine Beeinflussung des Citratcyclus nach Lorazepaminjektion in unseren Versuchen ausgeschlossen werden kann. Die unveränderte Aktivität der Pyruvatkinase weist auf eine fehlende Beeinflussung der Glycolyse hin, da jedoch keine weiteren Schlüsselenzyme bestimmt wurden, müssen wir den Beweis schuldig bleiben. Die Beantwortung der Frage, ob Lorazepam direkt in den Intermediärstoffwechsel eingreift, wird auch dadurch erschwert, daß geringfügige Veränderungen aufgrund sofort einsetzender Gegenregulationen ("Aufrechterhaltung der Homöostase") laufend kompensiert werden. Diese Problemstellung dürfte am ehesten durch "in vitro Versuche" geklärt werden. Unter Berücksichtigung der neuesten Veröffentlichungen von ROMMELSPACHER et al. (1980), die die Existenz eines GABAergen inhibitorischen Benzodiazepinrezeptors nachweisen konnten, wäre auch die Möglichkeit zu diskutieren, inwieweit Lorazepam ausschließlich indirekt über Anxiolyse (und damit durch Reduktion einer neurovegetativen Aktivierung auf ein physiologisches Niveau) wirkt.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die hier vorgelegte Arbeit befaßt sich mit den Auswirkungen einer Lorazepampraemedikation auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Im ersten Teil erfolgt die Beschreibung der klinischen Wirkungen des Lorazepams im Rahmen der Praemedikation und eine Darstellung grundlegender Zusammenhänge des Intermediärstoffwechsels.

Anschließend werden unter Berücksichtigung von Glycolyse und Citratcyclus folgende Parameter quantitativ untersucht: Pyruvatkinase, Citrat, Isocitrat, Isocitratdehydrogenase.

Nach intravenöser Verabreichung von 4 mg Lorazepam zur Praemedikation vor Narkoseeinleitung wurde das Blut von 27 Patienten im Alter von 19 bis 67 Jahren, die sich an der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen einem operativen Eingriff unterziehen mußten, auf Veränderungen dieser Parameter geprüft. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von einer Stunde wurde viermal venöses Blut entnommen, jeweils vor sowie 5, 30 und 60 Minuten nach Lorazepaminjektion.

Die zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten ermittelten Konzentrationen bzw. Aktivitäten wurden mit Hilfs der "multivariaten Profilanalyse" verglichen. Diese ergab bei keinem der oben genannten Parameter Hinweise auf signifikant unterschiedliche Verläufe der Profile.

Die intravenöse Lorazepaminjektion führte somit zu keinen meßbaren Veränderungen der untersuchten Parameter.

8. LITERATURVERZEICHNIS

001. ABEL, R.M.; REIS, R.L.; STAROSCIK, R.N.:
The pharmacological basis of coronary and systemic vasodilator actions of diazepam.
Br. J. Phar. 39, 261 (1970)

002. AHNEFELD, F.W.; BERGMANN, H.; BURRI, C.; DICK, W.; HALMAGYI, M.; ROSSLI, G.; RÜGHEIMER, E.:
Rohypnol (Flunitrazepam) Pharmakologische Grundlagen - Klinische Anwendung.
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie
Band 17, Springer Verlag 1978

003. ALENIEWSKI, M.I.; BULAS, B.J.; MADERAZOL, L.; MENDOZA, C:
Intramuscular lorazepam versus phenobarbital premedication: A comparison of patient sedation, anxiolysis and recall.
Anesth. and Analg. 56, (4), 489-492 (1977)

004. ALLISON, S.P.; TOMLIN, P.J.; CHAMBERLAIN, M.J.:
Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate fat metabolism.
Brit. J. Anaesth. 41, 588-593 (1969)

005. APPEL, P.; BERGER, I.; HARRER, G.:
Erfahrungen mit Wy 4036, einem neuen Tranquilizer aus der Benzodiazepin-Reihe.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a), 1083-86 (1971)

006. ARTRUSIO, J.F.:
Ether analgesia during major surgery.
JAMA 157, 33-36 (1955)

007. BACHELARD, H.S.; LINDSAY, J.R.:
Effects of neurotropic drugs on glucose metabolism in rat brain in vivo.
Biochemical Pharmacology 15, 1053-1058 (1966)

008. BADER, E.; LAUTRE, G.; MOSHAL, M.G.; BAKER, L.W.:
A trial of oral lorazepam as premedication for digestive endoscopy.
S. Afr. Med. J. 47, (30), 1361-1364 (1973)

009. BALAZS, R.:
Carbohydrate metabolism.
Handbook of Neurochemistry Vol. 3
edited by A. Lajtha
Plenum Press, New York, 1970

010. BENKE, A.; BALOGH, A.; REICH-HILSCHER, B.:
Der Einfluß von Flunitrazepam (Rohypnol^{R}) auf die Atmung.
Wiener klinische Wochenschrift Jg. 87, 19, 656-659 (1975)

011. BENZER, H.; FREY, R.; HÜGIN, W.; MAYRHOFER, O.:
Lehrbuch der Anästhesiologie, Reanimation und Intensivtherapie.
4. Auflage
Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York 1977

012. BERGMANN, H.:
Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam im Rahmen der Allgemeinanästhesie.
aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 130-147 (Nr. 002)

013. BERGMEYER, H.U., et al.:
Methoden der enzymatischen Analyse
3. Auflage Weinheim/Bergstraße
Verlag Chemie 1974

014. BERNIS, R.; STENIER, P.:
Etude clinique du RO 5-4200 ou flunitrazepam en conjonction avec les anesthésiques volatils fluorés.
Ars medici 31, (4), 745-768 (1976)

015. BLITT, C.D.; PETTY, W.C.; WRIGHT, L.A.; WRIGHTS, B.:
Clinical evaluation of injectable lorazepam as a premedicant: The effect on recall.
Anesth. and Analg. 55, (4), 522-55 (1976)

016. BORONDY, P.E.; GLAZKO, A.J.:
Inhibition of ketamine metabolism by diazepam.
Federation Proceedings 36, 938 (1977)

017. BOSCH, M.:
Die Atemregulation nach verschiedenen Praemedikationen (1. Thalamonal 2. Lorazepam und 3. der Kombination Flunitrazepam/Pentazocin).
Medizinische Dissertation Tübingen (1981)

018. BOTTER, P.A.:
Review of two years clinical experience with lorazepam.
Curr. Med. Res. and Opin. 1, (5), 282-284 (1973)

019. BRANDT, A.L.; OAKES, F.D.:
Pre-anesthesia medication: double blind study of a new drug, diazepam.
Anesth. Analg. Curr. Res. 44, 125-129 (1965)

020. BRUNT VAN, E.E.; GANONG, W.F.:
The effects of preanesthetic medication, anesthesia and hypothermia on the endocrine response to injury.
Anesthesiology 24, (4), 500-514 (1963)

021. BUDDECKE, E.:
Grundriss der Biochemie.
Walter de Gruyter, 3. Auflage
Berlin, New York, 1973

022. BUNKER, J.P.:
Neuroendocrine and other effects of carbohydrate metabolism during anesthesia.
Anesthesiology 24, (4), 515-523 (1963)

023. BUSH, G.H.:
Diazepam as a premedication in children. aus: Diazepam in anaesthesia: a symposium (von KNIGHT, P.F.; BURGESS, C.G.)
p. 33 Bristol:Wright 1968

024. CHAPMAN, A.; NORDSTRÖM, C.-H.; SIESJÖ, B.:
Influence of phenobarbital anesthesia on carbohydrate and amino acid metabolism in rat brain.
Anesthesiology 48, 175-182 (1978)

025. CHERKIN, A.; HARROUN, P.:
Anesthesia and memory processes.
Anesthesiology 34, (5), 469-474 (1971)

026. CLARKE, R.P.F.; ECCERSLEY, P.S.; FRISBY, J.P.:
The amnesic effect of diazepam (Valium^{R}).
Brit. J. Anaesth. 42, 690-696 (1970)

027. COLEMAN, A.J.; BEES, L.T.:
Double-blind comparative trial of parenteral lorazepam and papaveretum in premedication.
S. Afr. Med. J. 48, 862-864 (1974)

028. COLEMAN, A.J.; DOWNING, J.W.; MOYES, D.G.:
Acute cardiovascular effects of RO 5-4200: a new anaesthetic induction agent.
S. Afr. Med. J. 47, 382-384 (1973)

029. COLLARD, J.:
Initial psychopharmacological study of lorazepam (Wy 4036)
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a), 1091-1095 (1971)

030. COMER, W.H.; NOMOF, N.; NAVARRO, G.; KOKKA, N.; RUELIUS, H.W.; KNOWLES, J.A.:
Pharmacology of parenterally administered lorazepam in man.
J. Int. Med. Res. 1, 216-225 (1973)

031. CONNER, J.T.; PARSON, N.; KATZ, R.L.; WAPNER, S.; BELLVILLE, J.W.:
Evaluation of lorazepam and pentobarbital as surgical premedicants.
Clin. Phar. and Ther. 19, (1), 24-29 (1976)

032. CORSSEN, G.; DOMINO, E.F.; SWEET, R.B.:
Neuroleptanalgesia and anesthesia.
Anesth. Analg. Curr. Res. 43,
748 (1964)

033. CORMACK, R.S.; MILLEDGE, J.S.; HANNING, C.D.:
Respiratory effects and amnesia after premedication with morphine or lorazepam.
Brit. J. Anaesth. 49, (4), 351-361 (1977)

034. CORMIER, A.; GOYETTE, M.; KEÉRI-SZÁNTÓ, M. RHEAULT, J.A.:
A comparison of the action of meperidine and diazepam in anesthetic premedication
Canad. Anaesth. Soc. J. 13, 368 (1966)

035. CREMONESI, E.; NUNES DA SILVA, L.F.; CURRAS, J.S.; ANTUNES, A.H.C.; MORAES, R.; SARTORETTO, J.N.:
Evaluation of lorazepam as an oral preanesthetic medication. A comparative double-blind study with diazepam and placebo.
Curr. Med. Res. and Opin. 2, (4), 244-248 (1974)

036. DE CASTRO, J.:
L'utilisation en anesthesiologie du Ro 5-4200, premières observations cliniques.
Ars Medici 27, (8), 1233-1268 (1972)

037. DE CASTRO, J.:
Atar-analgesia with Ro 5-4200, pancuronium and fentanyl or ketamine.
World Congress of anaesthesiologists, Kyoto 1972
Anaesthesiology: proceedings, Ed.: M. Miyazaki, Amsterdam 1973

038. DENAUT, M.; YERNAULT, J.C.; DE COSTER, A.:
Double-blind comparison of the respiratory effects of parenteral lorazepam and diazepam in patients with chronic obstructive lung-disease.
Curr. Med. Res. and Opin. 2, (10), 611-615 (1975)

039. DEVOGHEL, J.C.; PIRET, R.:
A comparative clinical study of flunitrazepam with thiopentone as an anesthetic agent.
Acta anaesthesiological Belgica 25, (3), 371-377 (1974)

040. DIEM, K.; LENTNER, C.:
Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen
7. Auflage Stuttgart
Thieme 1975

041. DODSON, M.E., YOUSSEF, Y.; MADDISON, S.; PLEUVRY, B.:
Respiratory effects of lorazepam.
Brit. J. Anaesth. 48, (6), 611-612 (1976)

042. DOENICKE, A.; SUTTMANN, H.; SOHLER, W.:
Der Einfluß von Flunitrazepam und Lormetazepam auf die Blutgase. aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 93-98 (Nr. 002)

043. DU CAILAR, J.; RIOUX, J.:
Utilisation du diazépam (Valium) en prémédication. Ann. Anesth. Franç. 4, 705-709 (1964)

044. DUNDEE, J.W.; HASLETT, W.H.K.:
The benzodiazepines
A review of their actions and uses relative to anaesthetic practice.
Brit. J. Anaesth. 42, 217-234 (1970)a

045. DUNDEE, J.W.; HASLETT, W.H.K.; KEILTY, S.R.; PANDIT,S.K.:
Studies of drugs given before anaesthesia XX:
Diazepam-containing mixtures.
Brit. J. Anaesth. 42, 143-150 (1970) b

046. DUNDEE, J.W.; LILBURN, J.K.:
Ketamine-Lorazepam. Attenuation of the psychic sequelae of ketamine by lorazepam.
Anaesthesia 33, 312 (1978)

047. DUNDEE, J.W.; LILBURN, J.K.; NAIR, S.G.; GEORGE, K.A.:
Studies of drugs given before anaesthesia XXVI:
Lorazepam.
Brit. J. Anaesth. 49, 1047-56 (1977)

048. DUNDEE, J.W.; LOAN, W.B.; MORRISON, J.D.:
Studies of drugs given before anaesthesia XIX:
The opiates.
Brit. J. Anaesth. 42, 54-58 (1970)c

049. DUNDEE, J.W.; Mc GOWAN, W.A.W.; LILBURN, J.K.; McKAY, A.C.; HEGARTY, J.E.:
Comparison of the actions of diazepam and lorazepam.
Brit. J. Anaesth. 51, 439-446 (1979)

050. DUNDEE, J.W.; PANDIT, S.K.:
Anterograde amnesic effects of pethidine, hyscine and diazepam in adults.
Br. J. Phar. 44, 140-144 (1972)

051. ELLIOTT, H.W.; NOMOF, N; NAVARRO, G.; RUELIUS, H.W.; KNOWLES, J.A.; COMER, W.H.:
Central nervous system and cardiovascular effects of lorazepam in man.
Clin. Phar. and Ther. 12, (3), 468-481 (1971)

052. EYRICH, K.:
Sorgfalt bei der Prämedikation und Wahl des Anästhesieverfahrens.
Anesthesiologie und Intensivmedizin, 20, 39-41 (1979)

053. FELDMAN, S.A.:
A comparative study of four premedications.
Anaesthesia 18, (2), 169-184 (1963)

054. FORTH, W.; HENSCHLER, D.; RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
1. Auflage
BI-Wissenschaftsverlag
Mannheim, Wien, Zürich 1975

055. FRAZER, R.J.; CALDWELL, N.:
Lorazepam premedication: lack of recall and relief of anxiety.
Anesth. Analg. (Cleve.) 55, 792 (1976)

056. FREUCHEN, J.; OSTERGAARD, J.:
A new intravenous induction agent: Ro 5-4200 (Flunitrazepam).
Opuscula Medica 19, (3), 135-140 (1974)

057. GALE, G.; GALLOON, S.:
Lorazepam as a premedication.
Canad. Anaesth. Soc. J. 23, (1), 22-28 (1970)

058. GALLOON, S.; GALE, G.D.; LANCEE, W.J.:
Comparison of lorazepam and diazepam as premedicants.
Brit. J. Anaesth. 49, 1265-1269 (1977)

059. GASSER, J.C.; KAUFMAN, R.D.; BELLVILLE, J.W.:
Respiratory effects of lorazepam, pentobarbital, and pentazocine.
Clin. Phar. and Ther. 18, 170-174 (1975)

060. GEENS-BASTENIER, J.; GENICOT, C.; PRIMO-DOBOIS, J.:
Utilisation du Ro 5-4200 comme agent hypnotique dans la neuroleptanalgésie (comparaison avec le méthohexital et le diazépam).
Anesth. Anal. Rean. 31, (5), 687-698 (1974)

061. GESTIN, Y.:
Introduction d'une nouvelle benzodiazepine en anesthésiologie, le Ro 5-4200.
Ann. Anesth. Franç. 13, No. 4, 541-547 (1972)

062. GEY, K.F.:
Effect of benzodiazepines on carbohydrate metabolism in rat brain "the Benzodiazepines".
Raven Press, New York, 1973
F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd. Basel, Switzerland

063. GEY, K.F.; RUTISHAUSER, M.; PLETSCHER, A.:
Suppression of glycolysis in rat brain in vivo by chlorpromazine, reserpine, and phenobarbital.
Biochemical Pharmacology 14, 507-514 (1965)

064. GLOBUS, G.G.; PHOEBUS, E.C.; FISHBEIN, W.; BOYD, R.; LEVENTHAL, T.:
The effect of lorazepam on sleep.
The Journal of Clinical Pharmacology 19, 331-336 (1972)

065. GLUCKMAN, M.I.:
Pharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam; Wy/4036)
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a), 1049-1055 (1971)

066. GÖRITZ, E.:
Das Verhalten von Parametern der Glycolyse und des Citratcyclus im Gehirn von Meerschweinchen mit Schädel-Hirn-Trauma unter dem Einfluß von Dexamethason.
Medizinische Dissertation Tübingen 1981.

067. GOLDBERG, N.D.; PASSONEAU, J.V.; LOWRY, O.H.
Effects of changes in brain metabolism on the levels of citric acid cycle intermediates.
J. Biol. Chem. 241, 3997-4003 (1966)

068. GREENBLATT, D.J.; SCHILLINGS, R.T.; KYRIAKOPOULUS, A.A.:
Clinical pharmacokinetics of lorazepam.
I. Absorption and distribution of oral 14C-lorazepam.
Clin. Phar. and Ther. 20, (3), 329-341 (1976)
II. Intramuscular injection.
Clin. Phar. and Ther. 21,(2), 222-230 (1977)

069. GRUBER, R.P.; REED, D.R.:
Postoperative antergrade amnesia.
Brit. J. Anaesth. 40, 845 (1968)

070. HARING, Cl.; LEICKERT, K.-H.:
Wörterbuch der Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete.
Schattauer Verlag
Stuttgart - New York 1968

071. HARPER, H.A.; LÖFFLER, G.; PETRIDES, P.E.; WEISS, L.:
Physiologische Chemie
Springer-Verlag
Berlin, Heidelberg, New York 1975

072. HARRY, T.V.A.; RICHARDS, D.J.:
Lorazepam: a study in psychomotor depression
Brit. J. of Clin. Pract. 26, 371-373 (1972)

073. HASLETT, W.H.K.; DUNDEE, J.W.:
Studies of drugs given before anaesthesia XIV.
Two benzodiazepine derivates: chlordiazepoxide and diazepam.
Brit. J. Anaesth. 40, 250-257 (1968)

074. HAVEL, R.J.:
The autonomic nervous system and intermediary carbohydrate and fat metabolism.
Anesthesiology 29, (4), 702-713 (1968)

075. HEDGES, A.; TURNER, P.; HARRY, T.V.A.:
Preliminary studies on the central effects of lorazepam, a new benzodiazepine.
J. Clin. Pharm. 11, 423-427 (1971)

076. HEINRICH, K.:
Psychopharmaka in Klinik und Praxis.
Tieme Verlag
Stuttgart 1976

077. HEIPERTZ, W.; VONTIN, H.; SCHORER, R.; JUNGER, H.:
Die Amnesie nach den Benzodiazepinen Flunitrazepam und Lorazepam. aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol...
S. 163-168 (Nr. 002)

078. HEISTERKAMP, D.V.; COHEN, P.J.:
The effect of intravenous premedication with lorazepam (Ativan),pentobarbitone or diazepam on recall.
Brit. J. Anaesth. 47, (1), 79-81 (1975)

079. HENSEL, L.D.:
Impedanzkardiographische Untersuchung bei Anwendung von Lorazepam.
Medizinische Dissertation Tübingen 1980

080. HERXHEIMER, H.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.-H.; PRIBILLA, W.:
Der Arzneimittelbrief
Jahrgang 14, Nr. 8, August 1980
Westkreuz-Verlag Berlin/Bonn

081. HEWITT, J.M.; BARR, A.M.:
Premedication with lorazepam for bronchoscopy under general anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 50, 1149-54 (1978)

082. HORODNICKI, J.M.:
Oxygen consumption and enzymatic activity of glucose metabolism in leucocytes.
Archivum immunologiae et therapiae experimentalis 19, 193-203 (1971)

083. HUGUENARD, J.; MARGELIDON, J.B.:
Deux indications particulières du diazepam injectable.
Ann. Anesth. Franç. 4, 731-735 (1964)

084. HUNTER, F.E. Jr.; LOWRY, O.H.:
Effects of drugs on enzyme systems.
Pharmacol. Rev. 8, 89 (1956)

085. JOVANOVIĆ, U.J.:
Vigilanzverlauf und Schlafqualitäten unter Einwirkung von Flunitrazepam. aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 25-53 (Nr. 002)

086. KALMAR, L.H.:
Neue intravenöse Narkotika.
Anästhesiologische Informationen 16, (4), 104-110 (1975)

087. KANDEL, K.:
Stoffwechseluntersuchungen zum Citratcyclus unter Lorazepammedikation im Venenblut des Menschen.
Medizinische Dissertation Tübingen, in Vorbereitung

088. KAPP, W.:
Zur Pharmakologie von Flunitrazepam (vorgesehener Handelsnahme Rohypnol). aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 1-7 (Nr. 002)

089. KARLSON, P.:
Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
8. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972

090. KERNOHAN, R.J.:
Diazepam in cardioversion
Lancet 1, 718-719 (1966)

091. KLOTZ: U.:
Pharmakologie, Toxikologie und Abhängigkeitspotential der Benzodiazepine.
Deutsches Ärtzeblatt, Heft 47, 2227-2234 (1981)

092. KNAPP, R.B.; FIERRO, L.:
Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant.
Anesth. and Analg. 53, (1), 122-124 (1974)

093. KNOWLES, J.A.; COMER, W.H.; RUELIUS, H.W.:
Disposition of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4 benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a) 1055-1059 (1971)

094. KORTILLA, K.; LINNOILA, M.:
Absorption and sedative effects of diazepam after oral administration and intramuscular administration into the vastus lateralis and deltoid muscle.
Brit. J. Anaesth. 47, 857-862 (1975)

095. KRÄMER, J.:
Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Strumaresektion unter Allgemeinanaesthesie mit Halothane.
Medizinische Dissertation Tübingen 1975

096. KREBS, H.A.:
Die Steuerung von Stoffwechselvorgängen.
Endeavour 16. 125-132 (1957)

097. KUGLER, J.; DOENICKE, A.; SUTTMANN, H.; LAUB, M.; SPÄTH, M.; WÖLLER, L.:
Einfluß von Flunitrazepam auf Verhalten und Psyche.
aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 54-61 (Nr. 002)

098. KUHNLE, P.:
Das Verhalten der Substrate des Citratcyclus bei ACD- und CPD-stabilisierten Blutkonserven.
Medizinische Dissertation Tübingen 1976

099. KURKA, P.:
Klinische Erfahrungen mit Ro 05-4200 in der Anästhesie.
Anaesthesist 23, (9), 375-381 (1974)

100. LAGARIE, M.E.W.:
Bestimmung des Schlagvolumens, HMV und der systolischen Zeitintervalle mit der Impedanzkardiographie zur Abklärung kardialer Wirkungen von Flunitrazepam, Flunitrazepam-Ketanest und Thiopental-Halothan.
Medizinische Dissertation Tübingen 1979

101. LAMBRECHTS, W.; PARKHOUSE, J.:
Postoperative amnesia.
Brit. J. Anaesth. 33, 397 (1961)

102. LANDAUER, B.:
Zur Narkoseproblematik bei Mehrfachverletzten.
Anästh. und Intensivmed. 3, 72-80 (1980)

103. LECRON, L.; LEVY, D.; COLLARD, C.; DELVILLE, F.; TOPPET, E.:
Etude clinique préliminaire d'une nouvelle benzodiazepine, le Ro 5-4200, en anesthésie.
Ars medici 27, (8), 1269-85 (1972)

104. LEHNINGER, A.L.:
Biochemie
1. Auflage
Verlag Chemie, Weinheim 1975

105. LEUBE, H.; HÖFFKES, H.:
Erfahrungen mit dem neuen Tranquilizer Wy 4036 (Lorazepam) auf dem psychiatrisch-neurologischen Fachgebiet und im Rahmen der inneren Medizin.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a), 1098-1102 (1971)

106. LIST, W.F.:
Vergleichende Kreislaufuntersuchungen von Rohypnol und Thiopental, Vortrag XIV.
Gemeinsame Tagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation.
Bremen, 10. - 13. September 1975

107. MAGBAGBEOLA, J.A.O.:
A comparison of lorazepam and diazepam as oral premedicants for surgery under regional anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 46, 449-51 (1974)a

108. MAGBAGBEOLA, J.A.O.; ADADEVOH, B.K.; LUKANMBI, T.A.:
Influence of premedication with lorazepam on plasma cortisol and blood sugar.
J. Int. Med. Res. 2, 224-227 (1974)b

109. MAHLER, H.R.; CORDES, E.H.:
Basic biological chemistry.
Harper & Row, New York, Evanston & London 1968

110. MATHE, V.; KASSAY, G.; HUNKAR, K.:
The action of chlorpromazine on the carbohydrate metabolism of the rat brain.
Psychopharmacologia 2, 334-341 (1961)

111. McCAUGHEY, W.; DUNDEE, J.W.:
Comparison of the sedative effects of diazepam given by the oral and intramuscular routes.
Brit. J. Anaesth. 44, 901 (1972)

112. MEUSERT, W.:
Prüfung von Lorazepam(Wy 4036) in der nervenärztlichen Praxis.
Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 21, (7a), 1087-1090 (1971)

113. MILEWSKI, P.; DICK, W.:
Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam in Kombination mit Analgetika. aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 148-162 (Nr. 002)

114. MONTI, J.M., ALTIER, H.:
Flunitrazepam (Ro 5-4200) and sleep cycle in normal subjects.
Psychopharmacologia (Berl.) 32, (4), 343-349 (1973)

115. MONTI, J.M.; ALTIER, H.; PRANDRO, M.; GIL, J.L.:
The actions of flunitrazepam (Rohypnol) on heart and respiratory rates and skin potential fluctuations during the sleep cycle in normal volunteers and neurotic patients with insomia.
Psychopharmacologia 43, (2), 187-190 (1975)

116. MUTSCHLER, E.:
Arzneimittelwirkungen.
Ein Lehrbuch der Pharmakologie für Pharmazeuten, Chemiker und Biologen.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Stuttgart 1972, 2. Auflage

117. NEMES, C.; NIEMER, M.; NOACK, G.:
Datenbuch Anaesthesiologie
Gustav Fischer Verlag
Stuttgart-New York 1979

118. NILSSON, L.; SIESJÖ, B.K.:
The effect of anesthetics upon labile phosphates and upon extra- and intracellular lactate, pyruvate and bicarbonate concentrations in the rat brain.
Acta physiol. scand. 80, 235-48 (1970)

119. NORRIS, W.; WALLACE, P.G.M.:
Wy 4036 (Lorazepam): A study of its use in pre-medication.
Brit. J. Anaesth. 43, 785-89 (1971)

120. OCHS, H.R.:
Benzodiazepine.
Med. Welt Bd. 33, Heft 31/32, 1091-1095 (1982)

121. OPITZ, K.:
Die Wirkung psychotroper Substanzen auf den Stoffwechsel.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12, 333, 525, 618 (1962)

122. OWEN, G.; HATFIELD, G.K.; POLLOCK, J.J.; STEINBERG, A.J.; TUCKER, W.E.; AGERSBORG, H.P.K.:
Toxicity studies of lorazepam, a new benzodiazepine, in animals.
Arnzeim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a), 1065-1073 (1971)

123. PANDIT, S.K.; DUNDEE, J.W.; KEILTY, S.R.:
Amnesia studies with intravenous premedication.
Anaesthesia 26, (4), 421-428 (1971)

124. PANDIT, S.K.; HEISTERKAMP, D.V.; COHEN, P.J.:
Further studies of the anti-recall effect of lorazepam: A dose-time-effect relationship.
Anesthesiology 45, (5), 495-500 (1976)

125. PASCH, Th.; RÜGHEIMER, E.:
Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam in der Intensivmedizin. aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol...
S. 184-191 (Nr. 002)

126. PAYMASTER, N.J.:
Lorazepam (Wy 4036) as a pre-operative medication.
Anaesthesia 28, 521-526 (1973)

127. POWELL, W.F.; COMER, W.H.:
Controlled comparison of lorazepam and pentobarbital as hypnotics for presurgical patients.
Anesth. and Analg. 52, (2), 267-271 (1973)

128. RANDALL, L.O.; HEISE, G.A.; SCHALLEK, W.; BAGDON, R.E.; BANZIGER , R.; BORIS, A.; MOE, R.A.; ABRAMS, W.B.:
Pharmacological and clinical studies on Valium, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class.
Curr. Ther. Res. 3, (9), 405-422 (1961)

129. RAPOPORT, S.M.:
Medizinische Biochemie
5. Auflage
VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin 1969

130. ROLLY, G.; LAMOTE, P., COSAERT, P.:
Hemodynamic studies of flunitrazepam or Ro 05-4200 injection in man.
Acta Anaesth. Belg. 3, 359-70 (1974)

131. ROMMELSPACHER, H.; NANZ, C.; BORBE, H.O.; FEHSKE, K.J.; MÜLLER, W.E.; WOLLERT, U.:
1-methyl-β -carboline (harmane), a potent endogenous inhibitor of benzodiazepine receptor binding.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.314, 97-100 (1980)

132. RUTISHAUSER, M.:
Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels des Rattenhirns durch Psychopharmaka mit sedativer Wirkung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 245, 396-413 (1963)

133. SAHA, J.; GOSH, D.:
The effect of tranquilizers on the oxidation of glucose by yeast cells.
Indian J. Med. Res. 60, 276-80 (1972)

134. SCHILLINGS, R.T.; SHRADER, S.R.; RUELIUS, H.W.:
Urinary metabolites of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl) -1,3-dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4 benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans and four animal species.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a), 1059-65 (1971)

135. SCHMITZ, J.E.; LOTZ, P.; BOCK, K.H.; FISSELER, A.; AHNEFELD, F.W.:
Auswirkungen des Flunitrazepam auf die Atmung.
aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 67-82
(Nr. 002)

136. SCHRAPPE, O.:
Klinische Untersuchungen mit Wy 4036 (Lorazepam), einem neuartigen Tranquilizer.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a), 1079-1082 (1971)

137. SCHULTE, W.; TÖLLE, R.:
Psychiatrie
Springer Verlag, 3. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York 1975

138. SEITZ, W.; HEMPELMANN, G.; PIEPENBROCK, S.:
Zur kardiovaskulären Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol^{R} , Ro-5-4200).
Anaesthesist 26, 249-256 (1977)

139. SIEGEL, H.:
Allgemeine und klinische Biochemie
Marburg 1981

140. SMITH, T.C.; STEPHEN, G.W.; ZEIGER, L.; WOLLMAN, H.:
Effects of premedicant drugs on respiration and gas exchange in man.
Anesthesiology 28, (5), 883-890 (1967)

141. SPOERRI, Th.:
Kompendium der Psychiatrie
S. Karger Verlag, 8. Auflage
Basel, München 1975

142. STEEN, S.N.:
The effect of psychotropic drugs on respiration.
Pharm. Ther. B 2, 717-741 (1976)

143. STEEN, S.N.; HAHL, D.:
Controlled evaluation of parenteral diazepam as preanesthetic medication, a statistical study.
Anesth. Analg. 48, (4), 549 (1969)

144. STEENBERGE VAN, A.:
Le Ro 5-4200 en anesthésie.
IV, Congrês européen d'anesthésiologie
Madrid, 05. - 11. September 1974

145. STEIN, L.; BERGER, B.D.:
Psychopharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl) -1,3 dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in squirrel, monkey and rat.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a), 1073-1078 (1971)

146. STOLZ, CH.; HELLER, W.:
Stoffwechseluntersuchungen unter Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Band 69, S. 300-302.
Herausgeber: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1973

147. STOLZ, C.; JUNGER, H.:
Erfahrungen mit Pentazocin in der Prämedikation.
Med. Welt 23 /Heft 44, 1608-1611 (1972)

148. STUMPF, Ch.; GOGOLAK, G.; HUCK, S.; ANDICS, A.:
Wirkung zentral dämpfender Pharmaka auf die Stickoxydul-Narkose.
Anaesthesist 24, 262 (1975)

149. STUMPF, Ch.; GOGOLAK, G.; HUCK, S.; ANDICS, A.:
Beeinflussung der Halothannarkose durch zentral dämpfende Pharmaka
Anaesthesist 25, 579 (1976)

150. STUMPF, Ch.; JINDRA, R.; HUCK, S.; EWERS, H.:
Wechselwirkungen zwischen Stickoxydul und zentral dämpfend wirkenden Pharmaka.
Anaesthesist 28, 3-8 (1979)

151. TARNOW, J.; HESS, W.; SCHMIDT, D.; EBERLEIN, H.J.:
Wirkung von Flunitrazepam und Diazepam auf den Kreislauf koronarchirurgischer Patienten bei der Narkoseeinleitung und während der extrakorporalen Zirkulation. aus: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 119-129 (Nr. 002)

152. TAUB, H.A.; EISENBERG, L.:
An evaluation of memory under regional anesthesia with iv lorazepam as a premedicant.
Anesth. and Analg. 55, (3), 368-73 (1976)

153. THEYE, R.A.; MICHENFELDER, J.D.:
The effect of nitrous oxide on canine cerebral metabolism.
Anesthesiology 29, (6), 1119-1121 (1968)

154. THURIES, J.; PONCET, M.:
Etude clinique d'un nouveau tranquillisant le diazepam ou Ro 5-2807 (Valium) en médication pré-anaesthésique.
Ann. Anesth. Franç. 2, 389-393 (1964)

155. TORNETTA, F.J.:
Diazepam as pre-anesthetic medication: a double blind study.
Anesth. Analg. 44, 449-452 (1965)

156. TURNER, D.J.:
Lorazepam as a premedicant for general anaesthesia.
Curr. Med. Res. Opin. 1, 308-316 (1973)

157. UTTING, H.J.; PLEUVRY, B.J.:
Benzoctamine: a study of the respiratory effects of oral doses in human volunteers and interactions with morphine in mice.
Brit. J. Anaesth. 47, 987 (1975)

158. VERSCHRAEGEN, R.; ROLLY, G.:
The influence of lorazepam on anesthesia.
Acta Anaesth. Belg. 24, 256-263 (1973)

159. VERSCHRAEGEN, R.; ROLLY, G.:
Intramuscular premedication with lorazepam (Temesta).
Acta Anaesth. Belg. 25, 68-81 (1974) a

160. VERSCHRAEGEN, R.; ROLLY, G.:
AMN-ANALGESIA. preliminary results.
Acta Anaesth. Belg. 25, 340-49 (1974) b

161. VONTIN, H.; HELLER, W.:
Stoffwechselveränderungen unter Flunitrazepam (Veränderungen des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels unter Flunitrazepam). aus: AHNEFELD et al. Rohypnol... S. 108-118 (Nr. 002)

162. VONTIN, H.; HELLER, W.; SCHORER, R.:
Analgosedierung und Ataranalgesie: Untersuchungen über "Rohypnol" und Kombinationen mit Analgetika. aus: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie. (eds. W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle), S. 149-160
Basel: Editiones Roche 1976

163. WALLE VAN DE, J.; LAUWERS, P.; ADRIAENSEN, H.:
Clinical experimentation with flunitrazepam (Ro 05-4200).
Acta Anaesth. Belg. 3, 350-58 (1974)

164. WANG, R.I.H.; STOCKDALE, S.L.; HIEB, E.:
Hypnotic efficacy of lorazepam and flurazepam.
Clin. Phar. and Ther. 19, 191-195 (1976)

165. WICKSTROM, E.:
Double-blind study of flunitrazepam (Ro 5-4200) and Mandrax.
Anästhesist 23, (2), 90-92 (1974

166. WILSON, J.; ELLIS, F.R.:
Oral premedication with lorazepam (Ativan): A comparison with heptabarbitone (Medomin) and diazepam (Valium).
Brit. J. Anaesth. 45, 738-744 (1973)a

167 WILSON, J.; OBST, D.:
Lorazepam as a premedicant for general anaesthesia.
Curr. Med. Res. and Opin. 1, (5), 308-316 (1973)b

168. WILSON, J.; OBST, D.:
Pre-medication with parenteral lorazepam.
European Congress of Anaesthesiology, Madrid, September 1974
in: Recent progress in anaesthesia and resusciation
Herausgeber: Arias, A.; Llaurado R.
Exepta medica XXIII, 1975 Amsterdam

169. YOUNG, R.L.; ALBANO, R.F.; CHARNECKI, A.M.; DEMESAK, G.:
Effect of diazepam on regional levels of glucose and malate in the central nervous system.
Federation Proceedings 28, 444 (1969)

170. ZENGLEIN, R.
Durch Ataraktika zur Ataraxie.
Med. Welt 28, (42), 1683-1687 (1977)

Herrn Prof. Dr. Heller und Herrn Dr. Vontin danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Deichsel danke ich für die Beratung in statistischen Fragen.

LEBENSLAUF

Am 15. 7. 1951 wurde ich, Sonja Feller, geb. Steiert, als Tochter des Kaufmanns Albert Steiert und seiner Ehefrau Christine Steiert, geb. Hofbauer, in Friedrichshafen geboren.

Ausbildung:

Grundschule Friedrichshafen	1958 – 1962
Progymnasium Friedrichshafen	1962 – 1967
Graf-Zeppelin-Gymnasium Friedrichshafen	1967 – 1970
Reifeprüfung	Juni 1970
Studium der Mathematik an der Technischen Universität Karlsruhe	1970 – 1971
Ausbildung zur Medizinisch-Technischen-Assistentin an der Technischen Fachschule des Lette-Vereins in Berlin	1971 – 1974
Staatliche Anerkennung	April 1974
Studium der Humanmedizin	
an der Universität Kiel	1974 – 1975
ärztliche Vorprüfung	27. 8. 1976
an der Universität Tübingen	seit 1976
erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung	26. 8. 1977
zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung	21. 8. 1979
dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung	22. 10. 1980

Nach meinem Staatsexamen bin ich Mutter einer Tochter geworden und arbeite zur Zeit nicht in meinem Beruf.